UNIVERSITÉ PAUL SABATIER - TOULOUSE

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1972 N° 43

LA CRYPTOCOCCOSE

Revue générale à propos d'une observation associant
Cryptococcose osseuse
et Sarcoïdose médiastino-pulmonaire.

THESE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement en Novembre 1972
par

Paulette RECCO
née SARRACANIE
Ancienne Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur J. PLANQUES — PRÉSIDENT

Madame le Professeur L. ENJALBERT,
Monsieur le Professeur R, BOLLINELLI,
Monsieur le Professeur M. PUJOL, — ASSESSEUR

Monsieur le Professeur G. LARROUY, — SUPPLEANTS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER - TOULOUSE

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1972 N° 43

LA CRYPTOCOCCOSE

Revue générale à propos d'une observation associant Cryptococcose osseuse et Sarcoïdose médiastino-pulmonaire.

THESE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1972

par

Paulette RECCO

née SARRACANIE

Ancienne Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur J. PLANQUES — PRÉSIDENT

Madame le Professeur L. ENJALBERT,
Monsieur le Professeur R, BOLLINELLI,
Monsieur le Professeur M. PUJOL, — ASSESSEURS

Monsieur le Professeur G. LARROUY, — SUPPLÉANT

TABLEAU DU PERSONNEL
UNITÉS D'ENSEIGNEMENT
ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Président de l'Université	M. LARENG
Premier Vice-Président	M. MATHIS
Deuxième Vice-Président	M. MARTIN
Directeur de l'Unité des Sciences Médicale Toulouse-Purpan	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil	M. ENJALBERT.
Doyens honoraires	MM. CALVET, BRUSTIER, LAZORTHES.
Professeurs honoraires	MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DESFORGES - MERIEL, FABRE P., JAHIER, SENDRAIL, PONS.

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M. FICAT
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL
Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René
Accouchements et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES
Anatomie	M. BASTIDE
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques
Anatomie Appliquée	.. ..
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT
Biophysique Médicale B	M. BRU
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.
Electro-Radiologie	M. MARQUES
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean
Hématologie	M. RUFFIE J.
Histologie	M. BIMES
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER
Immunologie	M. DUCOS
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD
Pathologie Médicale	M. RIBAUT
Physiologie	M. LAPORTE Yves
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET
Séméiologie et Clinique Médic.	M. LAPORTE J.
Thérapeutique	M. DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM
Histologie et Embryologie	M. PLANEL
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC
Physiologie	M. BESSOU
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES
Médecine Interne	M. LE TALLEC

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.
Carcinologie	M. ESTRADE
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI
Médecine Générale	M. ARLET
Pédiatrie	M. DALOUS
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.
Psychiatrie	M. GAYRAL
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC
Médecine Générale	M. RIBET
Ophtalmologie	M. BEC
Physiologie	M. GERAL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER
Biophysique	M. REGIS
Biophysique	M. GUIRAUD
Cancérologie	M. CARTON M.
Cardiologie	M. BERNADET
Cardiologie	M. BOUNHOURE
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean
Chirurgie Générale	M. GOUZI
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.
Hépato-Gastro-Entérologie	M. PASCAL
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.
Médecine Générale et Thérapeutique	
Médecine Interne	M. FEDOU R.
Médecine du Travail	M. PUJOL M.
Nephrologie	M. CONTE Jean
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEIL
O.R.L.	M. LACOMME
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy
Parasitologie	M. LARROUY
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER
Physiologie	M. PAGES B.
Radiologie	M. COMBES P.
Radiologie	M. PUTOIS
Rhumatologie	M. FOURNIE A.
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie, Urologie	M. SALVADOR M.
	M. PONTONNIER F.

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES
Obstétrique	M. ESPAGNO G.

UNIV. LEIDEN BIBL.

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université : M. PRINEAU J.-P.

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

(Liste arrêtée le 10 juin 1972)

Je dédie ce travail

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de toute mon affection.

A MON MARI

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean PLANQUES

Professeur de Médecine légale et de Médecine du Travail

Médecin des Hôpitaux

Au cours de notre stage dans votre service nous avons pu apprécier la chaleur de votre accueil, votre souci de ne jamais abdiquer et de toujours aller au fond des choses. A tous moments, vos immenses qualités humaines ont été pour nous un soutien véritable et un exemple.

Vous avez profondément marqué notre formation médicale, nous vous en sommes très reconnaissante.

Nous sommes particulièrement sensible à l'honneur que vous nous faites d'avoir bien voulu présider notre jury de Thèse.

Veuillez croire à notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

Madame le Professeur J. ENJALBERT

Professeur de Bactériologie et Virologie

Biologiste des Hôpitaux

C'est un honneur pour nous que vous ayez accepté de juger notre travail.

Nous n'oublierons pas la qualité de votre enseignement ni la gentillesse que vous avez bien voulu nous témoigner quand nous avons eu besoin de vos conseils.

Monsieur le Professeur R. BOLLINELLI

Professeur de Médecine Générale et Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

La clarté, la précision, l'efficacité de votre enseignement, vos qualités humaines et votre enthousiasme ont toujours été pour nous un exemple.

Ce travail que vous nous avez confié nous a passionné et nous espérons ne pas vous avoir déçu.

Soyez assuré de notre fidèle reconnaissance et de notre profond attachement.

Monsieur le Professeur M. PUJOL

Maître de Conférences Agrégé de Médecine du Travail

Médecin des Hôpitaux

L'étendue de vos connaissances, votre souci de ne rien laisser au hasard, la qualité du travail que vous accomplissez nous ont profondément marquée.

Vous avez parfaitement connu et soigné cette malade. Vous êtes en grande partie responsable de la qualité du résultat.

Veuillez trouver ici l'expression de notre très respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur G. LARROUY

Maître de Conférences Agrégé de Parasitologie

Biologiste des Hôpitaux

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse. Nous vous remercions de votre bienveillance à notre égard.

A Monsieur le Docteur P. CARLES

Chef de Clinique-Assistant des Hôpitaux

Dans l'élaboration et la rédaction de ce travail, avec son amitié, il nous a apporté une aide inlassable, efficace et précise.

Ce travail est devenu le sien.

Notre amicale reconnaissance lui est toute acquise.

A Monsieur le Docteur J.P. SEGUELA

Chef de Travaux pratiques de Parasitologie

Chargé de cours (délégué)

Assistant des Hôpitaux

Vous avez accepté de participer à l'élaboration de ce travail ; votre aimable et étroite collaboration, vos encouragements nous ont été très précieux.

Nous tenons à vous en remercier très sincèrement.

A Monsieur le Docteur G. MOREAU

Médecin assistant des Hôpitaux

A qui nous devons les examens histologiques et une partie de l'iconographie.

Nous le remercions bien vivement.

A Monsieur le Docteur RONGIERES

Nous lui devons de vifs remerciements pour l'amabilité et la diligence avec lesquelles il nous a fourni le dossier de surveillance médicale de la malade. Grâce à lui, notre observation a pu être tout à fait complète.

A Madame le Docteur A. LENAIN

Au moment le plus délicat de ce travail elle nous a apporté une aide particulièrement efficace.

Elle sait notre reconnaissance et notre amitié.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

et plus particulièrement à :

Monsieur le Professeur A. DELAUDE

Professeur de Pneumophtisiologie

Médecin des Hôpitaux

Nous tenons à le remercier de la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son service et de l'enseignement qu'il nous a dispensé dans la préparation du certificat de Pneumophtisiologie.

Qu'il veuille croire à notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur H. ESCHAPASSE

Professeur de Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Veuillez croire à notre gratitude pour l'enseignement que vous nous avez prodigué.

Monsieur le Professeur J.-L. ALBAREDE

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-phtisiologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez très efficacement aidée dans la préparation du CES de Pneumophtisiologie. Acceptez nos remerciements très sincères.

Nous tenons à remercier :
Les Laboratoires Roche et les Laboratoires Squibb
pour l'aide qu'ils nous ont apportée
pour l'élaboration de cette Thèse.

Plan

INTRODUCTION

Chapitre I

HISTORIQUE

Chapitre II

ETUDE DE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Chapitre III

CONDITIONS D'APPARITION DE LA MALADIE

Chapitre IV

OBSERVATION ET COMMENTAIRES

Chapitre V

LA CRYPTOCOCCOSE PROPREMENT DITE

Chapitre VI

EVOLUTION ET TRAITEMENT

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

La pathologie mycosique profonde reste exceptionnelle. Il n'est même pas certain qu'elle soit une pathologie d'avenir comme on a pu l'affirmer.

Un certain nombre de ces mycoses nous sont épargnées en Europe (Histoplasmose, Blastomycoses, Coccidioïdomycose).

La Cryptococcose, au sein des mycoses habituelles en France, présente des caractères particuliers : fréquence des atteintes méningées, association à des états pathologiques — surtout la maladie de Hodgkin — ou apparition lors de traitements au long cours mais ceci n'est pas obligatoire.

C'est une maladie ubiquitaire, dont les différentes formes cliniques évoquent souvent la tuberculose.

C'est une maladie grave, mortelle dans 70 % des cas avant les traitements antifongiques modernes, mais depuis la venue de l'amphotéricine B le pourcentage de décès demeure aux alentours de 20 %. L'apparition récente de la 5 fluoro-cytosine, mieux tolérée, améliorera peut-être ce pourcentage.

Une observation suivie pendant plusieurs années de sarcoïdose médiastino-pulmonaire traitée par les corticoïdes et compliquée par une cryptococcose osseuse a été le point de départ d'une revue générale des différents aspects de cette maladie.

CHAPITRE PREMIER

Historique

De multiples étapes jalonnent l'histoire de la Cryptococcose.

Les descriptions cliniques, les études mycologiques et anatomo-pathologiques vont, pendant plus d'un demi-siècle, s'intriquer et se recouper pour réaliser enfin l'individualité d'une seule et même maladie la Cryptococcose et celle de son agent causal : *Cryptococcus neoformans.*

Le 7 juillet 1894, Busse, décrit à la Société médicale de Griefswald en Allemagne, l'observation d'une femme de trente et un ans, porteuse d'adénopathies cervicales et axillaires depuis plusieurs années et qui, à la suite d'un accouchement, présente à la face antérieure du tibia, une tuméfaction évoquant un sarcome. L'incision plusieurs mois après, permet de cultiver à partir du pus obtenu, une souche de levures capsulées, qui a été conservée jusqu'à nos jours. Lors du décès de la malade, quinze mois après le début des symptômes, l'autopsie met en évidence des lésions diffuses : osseuses, cutanées, pulmonaires, spéniques, hépatiques et rénales ; dans ces lésions fourmillaient de très nombreuses levures, que Busse classe dans le genre *Saccharomyces.*

Buschke, l'année suivante, à propos de la même malade, précise les signes cliniques et obtient des cultures de la même levure à partir des lésions cutanées. On ne sait si, chez cette malade existaient des lésions du système nerveux central.

La souche ainsi conservée fut étudiée par différents mycologues :

Benham en 1934,

Lodder en 1934,

Giordano en 1939,

Kreger Van Rij en 1952.

Ils démontrent successivement l'identité des caractères de cette souche avec ceux des souches isolées des cas les plus récents.

Ainsi, l'observation de Busse et Buschke, apparaît comme le premier cas authentique de Cryptococcose.

A Rome, en 1894, Sanfelice, isole du jus de pêche des levures qu'il appelle : *Saccharomyces neoformans*. Il reproduit la maladie expérimentale chez l'animal ; le qualificatif de *neoformans* fut donné en raison de la capacité longtemps attribuée à ce champignon de déterminer des tumeurs.

La première observation de Cryptococcose nerveuse est sans doute celle de Curtis (1895, 1896). Au Tonkin, un jeune Français présente une masse lombaire d'apparence sarcomateuse dont l'exérèse montre qu'il s'agit d'une pseudo-tumeur à partir de laquelle est isolée une souche de levures, elle aussi conservée jusqu'à nos jours et bien caractérisée. Le malade décède quelques années après, d'une méningite sans qu'il soit fait de vérification anatomique.

Frothingham, en 1902, décrit le premier cas reconnu de Cryptococcose animale et isole le champignon à partir d'une tumeur pulmonaire d'un cheval.

Von Hansemann, en 1905, découvre à l'autopsie d'un jeune homme de dix-huit ans, porteur d'une tuberculose pulmonaire excavée et décédé d'un syndrome méningé, des lésions méningo-encéphalitiques non bacillaires où l'on met en évidence des levures.

En 1907, Turk, à Vienne, fait pour la première fois cliniquement le diagnostic de la maladie en réalisant avec succès une culture à partir du liquide céphalo-rachidien ; la malade, une femme de quarante-trois ans, présentait par ailleurs une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse.

Stoddart et Cutler, en 1916, ont le mérite de regrouper différentes observations et ainsi d'individualiser la « Cryptococcose » sur le plan clinique, anatomique et microbiologique : ils la décrivent sous le nom de Torulose et la différencient nettement de la Blastomycose nord-américaine.

Freeman réunit en 1931, quarante-trois cas de Torulose dans la littérature mondiale et fait une étude très complète basée sur trente-huit observations anatomiques.

Levin en 1937, à propos de deux cas personnels réunit soixante cas publiés.

En 1946, Voyles et Beck recensent cent douze cas mais surtout Cox et Tolhurst, la même année rassemblent vingt-sept observations australiennes et évaluent à cent trente le nombre total de cas publiés.

Collins, parvient à rassembler deux cent quarante-trois cas en 1951.

Haugen et Baker (155), en 1954, découvrent lors de quatre autopsies systématiques, des nodules pulmonaires sous pleuraux, fibreux, non calcifiés contenant d'authentiques cryptocoques à l'examen direct, mais qu'il n'a pas été possible de cultiver ; les auteurs suggèrent ainsi l'existence de Cryptococcoses infra-cliniques.

La même année, Zimmerman et Rappaport (348), soulignent dans un rapport détaillé la coexistence de la Cryptococcose avec les maladies malignes ou les affections du système réticulo-endothélial ; ils réunissent ainsi soixante cas et émettent différentes hypothèses explicatives.

En 1955, Grasset (151) fait dans sa thèse une mise au point fondamentale et particulièrement complète sur la Cryptococcose du système nerveux central ; il affirme avoir colligé trois cent cinquante observations.

A l'Institut Pasteur, Drouhet, Segretain et Martin depuis 1947 ont multiplié les études sur la levure, ses caractères biologiques et immunologiques, son pouvoir pathogène et la thérapeutique de la maladie.

L'Amphothéricine B, antibiotique antifongique est isolé en 1955 par Gold d'une part, Vandeputte d'autre part, d'une espèce de *Streptomyces* trouvée dans le sol vénézuélien. Ce produit va permettre dès 1957 de traiter avec succès des Cryptococcoses pour lesquelles jusqu'ici toute chimiothérapie s'était avérée inefficace.

Seeliger (289) en 1964 propose des méthodes sérologiques pour le diagnostic de la maladie et fait le point des recherches dans ce domaine.

Enfin, en 1964, Grunberg, Titsworth et Bennet (in Utz, 321), sont les premiers à mettre en évidence l'activité remarquable de la 5-Fluoro-cytosine sur la Cryptococcose expérimentale de la souris.

Dès lors, les études se multiplient et en 1968, Utz, Tynes et Shadomy (291) publient un rapport précis sur quinze Cryptococcoses traitées avec cet antimitotique, quatorze malades ayant été guéris ou très fortement améliorés.

CHAPITRE DEUXIEME

Etude de Cryptococcus neoformans

I. — BIOTOPE

1. LE SOL
2. LES PLANTES
3. LES ANIMAUX
4. L'HOMME

II. — TAXONOMIE

III. — CARACTERES

1. MORPHOLOGIE
2. CULTURES
3. BIOCHIMIE
4. PRODUITS DU METABOLISME (CAPSULE)
5. IMMUNOLOGIE
   - *a. SEROLOGIE*
   - *b. TESTS CUTANES*

Cryptococcus neoformans fait partie des champignons supérieurs. Parmi les champignons supérieurs, un certain nombre d'entre eux sont monomorphiques ; parmi ces derniers un genre est primordial en pathologie humaine : le genre *Cryptococcus* qui comprend huit espèces, dont seule l'espèce *Cryptococcus neoformans* joue un rôle pathogène chez l'homme.

Toujours sur le plan botanique, *Cryptococcus neoformans* est très proche des champignons tels que *Candida albicans* ou *Geotrichum*.

Dans le cadre des mycoses rencontrées chez l'homme, il faut différencier les mycoses localisées qui sont relativement fréquentes et d'évolution bénigne, des mycoses généralisées ; celles-ci par contre, ont un regain d'intérêt actuellement, d'une part par la survie prolongée de certains malades (tels leucémiques et cancéreux) et par la possibilité de traitements prolongés particuliers(corticoïdes, antibiotiques, immunodépresseurs, antimitotiques), d'autre part du fait que l'on ne possède pas encore de thérapeutique véritablement très spécifique.

I. — BIOTOPE

Cryptococcus neoformans s'est avéré être essentiellement un germe tellurique.

1. LE SOL

De nombreux travaux ont permis de retrouver cette levure dans le sol.

Dès 1951, Emmons (123) publiait un rapport portant sur quatre années d'études, où sept cent seize échantillons de sol de fermes furent recueillis en tubes stériles ; quatre souches furent isolées et se sont avérées très voisines des souches pathogènes obtenues à partir du liquide céphalo-rachidien de méningites cryptococciques.

En 1955, Emmons (124) encore, le premier, démontre que la fréquence de l'isolement de cette levure est grandement augmentée si on recueille les échantillons à partir des endroits fréquentés par des pigeons ; ainsi, soixante-trois souches ont été obtenues par lui à partir de cent onze échantillons de sol soit une incidence de 56 %.

En 1957, Ajello (4), l'isole quatorze fois à partir de mille cent vingt-sept échantillons de sol, et sur ces quatorze prélèvements positifs, dix ont été faits dans des zones hautement fréquentées par poussins, poules et pigeons.

En 1964, en Australie, Frey (133) recueille une première série de quarante-deux échantillons de sol dans différentes régions d'Australie et de Nouvelle-Guinée : une seule fois la levure poussa

en culture mais ne fut pas pathogène pour la souris. Par contre dans une deuxième série de cinquante et un échantillons de terre recueillis à Sydney dans des parcs publics où vivent des pigeons, il obtient sept cultures positives de levure, pathogènes pour la souris.

2. LES PLANTES

Certes, SANFELICE (1894) découvre la souche de *Cryptococcus neoformans* dans un jus de fruit. Ainsi les fruits peuvent apparaître comme une source très banale de contamination. Cependant GRASSET en 1955, dans la très importante bibliographie consultée, ne retrouve pas le moindre article sur ce sujet. Nous mêmes n'avons retrouvé dans la littérature, entre 1950 et 1972 qu'un seul travail témoignant de la découverte de *Cryptococcus neoformans* à partir de produits d'origine végétale : EVENSON (126) 1964, découvre la levure dans neuf sur vingt échantillons du liquide suintant d'un arbre le Prosopis (*Prosopis juliflora*) ainsi que dans l'écorce.

3. LES ANIMAUX

Ils sont sujets à l'infection cryptococcique ou tout au moins, ils peuvent déterminer des milieux facilitant la conservation ou la multiplication de la levure.

GRASSET (115) signale, en 1955, hormis quelques observations isolées de Cryptococcose chez divers animaux (chevaux, léopard, cobaye, chat, singe) la possibilité d'épidémies de mastites cryptococciques de bovidés :

— une épidémie en 1937 en Italie,

— deux épidémies aux Etats-Unis en 1952,

— des cas isolés de mastites en France en 1955.

En 1961, SCHOLLER (283 bis) affirme avoir mis en évidence *Cryptococcus neoformans* et d'autres levures dans le lait des vaches souffrant de mastite.

Ajello (4) a réuni les travaux des auteurs ayant découvert *Cryptococcus neoformans* chez les animaux domestiques :

Bovidés	187 fois	Italie	27
		U.S.A.	158
		Angleterre	1
		France	1
Chevaux	10 fois	Italie	1
		Allemagne	1
		Japon	1
		U.S.A.	7
Chien	6 fois	Canada	1
		U.S.A.	5
Chat	5 fois	U.S.A.	5
Porc	2 fois	Italie	1
		France	1
Singe	2 fois	U.S.A.	2
Cobaye	2 fois	Italie	1
		France	1

La maladie bovine a peut-être une certaine importance dans l'épidémiologie de la maladie humaine.

Cela explique sans doute, l'isolement en 1901 par Klein (151) de *Cryptococcus neoformans* dans le lait de consommation courante, et dans le beurre. En 1950, Carter et Young (74) l'isolaient aussi à partir du lait.

Enfin, en Australie, différents travaux de Bolliger et Finck (54 bis) ont prouvé que la Cryptococcose sévit à l'état endémique chez les koalas qui pour les auteurs semblent constituer un important « réservoir de virus ».

Cela peut aussi expliquer la relative fréquence de la Cryptococcose chez les Aborigènes de ce pays.

Ce sont sans aucun doute les *pigeons* qui ont donné lieu au plus grand nombre de travaux quant à la recherche de *Cryptococcus neoformans*.

Comme nous l'avons écrit plus haut, c'est Emmons (123) en 1955 qui signala le premier la corrélation étroite entre la levure et les pigeons.

Kao et Schwartz (170) isolèrent, en 1957, quarante et une souches à partir de cent sept échantillons de fientes de pigeons et s'assurèrent de leurs caractères biologiques et de leur pathogénicité.

Littman (200), en 1959, rechercha la levure dans les fientes des pigeons de New-York. Dans soixante-douze spécimens sur les deux cent un prélevés, soit 36 %, l'auteur isola *Cryptococcus neoformans*.

En 1966, Walter (326) pratique des tests immunologiques (fixation du complément et immunofluorescence) sur une série de cent trente-quatre pigeons pour la détection des anticorps liés à l'infection cryptococcique ; 22 % des pigeons apparurent avoir été infestés par des souches de *Cryptococcus neoformans ;* les sérotypes étaient identiques aux sérotypes des souches isolées à partir des habitats de ces pigeons.

En 1968, Littman (202) encore, capture quatre vingt-quatorze pigeons de New York, sept d'entre eux véhiculaient la levure sur leur bec et dans leur tube digestif.

En 1968, en Thaïlande, Taylor (315), isole la levure dans huit échantillons sur les quarante-trois spécimens de fientes, recueillis dans des habitats de pigeons et de coucous, ceci dans plusieurs endroits différents du pays très éloignés les uns des autres.

Au Danemark, en 1969, Bach (20) retrouva la levure dans cinq des douze localités explorées ; treize sur trente échantillons furent positifs, en culture ; onze souches sur les treize furent pathogènes pour la souris ; l'auteur conclut de ses travaux que la méthode des cultures est plus rentable pour retrouver *Crypococcus neformans* que l'inoculation à l'animal.

Ainsi les *sources de contamination essentielles de Cryptococcus neoformans* sont de deux ordres :

— Les produits laitiers frais, car la levure est détruite par la chaleur à 43°, mais la rareté des mastites cryptococciques fait que cette origine est vraisemblablement exceptionnelle.

— Les poussières et la terre, car la levure est très résistante à la dessiccation, et notamment celles issues d'endroits fréquentés par des oiseaux.

La relation entre Cryptococcose et source de contamination fut parfaitement établie par certains auteurs, ainsi Muchmore, Procknow, Symmers, Aberfeld et Brumpt, enfin Perruchio.

— Muchmore (233), aux Etats-Unis, retrouve la levure dans six sur soixante et onze échantillons de sol, et de fientes prélevés dans une région de l'Oklahoma où en moins d'un an, trois méningites cryptococciques mortelles sont survenues chez des fermiers.

Sur les six prélèvements positifs, quatre provenaient de fientes de pigeons et de moineaux, les deux autres, de la terre apparemment non contaminée par ces oiseaux.

— Procknow (255) en 1965 décrit chez un jeune homme une hépatite cryptococcique traitée avec succès ; il a été prouvé que le malade, dans son immeuble, avait été largement en contact avec des excrétats de pigeons où l'on confirma la présence de *Cryptococcus neoformans.*

— Symmers (310) en Angleterre, cite six cas de Cryptococcose associées à la découverte de *Cryptococcus neoformans* chez les pigeons vivant dans le voisinage immédiat de ces malades.

- Dans le premier hôpital, trois malades étaient atteints d'une maladie de Hodgkin ;
- Dans le deuxième hôpital, un malade était atteint aussi d'une maladie de Hodgkin ;
- Dans le troisième hôpital : un malade était atteint de sarcoïdose.

Dans ces trois hôpitaux, les levures furent retrouvées sans la moindre difficulté et en abondance, dans les fientes de pigeons que les malades avaient l'habitude de nourrir et de caresser.

• Enfin le sixième cas fut celui d'un éleveur de pigeons, atteint de sarcoïdose traitée par les corticoïdes et décédé à la suite d'une cryptococcose disséminée ; les nids de ses pigeons étaient particulièrement riches en cryptocoques.

— De la même façon Aberfeld (1), Brumpt (62) et Perruchio (244) ont retrouvé dans l'entourage de leurs malades une source d'infection précise : des pigeons contaminés étant encore à l'origine de la maladie humaine.

4. L'HOMME

Dès 1933, Benham et Hopkins (151) isolent des cryptocoques sur la peau et dans les selles d'individus sains ; les organismes isolés sont morphologiquement et bactériologiquement identiques aux souches de levures isolées dans le liquide céphalo-rachidien de méningo-encéphalites humaines ; mais ils s'avèrent non pathogènes pour les animaux de laboratoire ; ce n'est qu'après des passages successifs sur des rats carencés en vitamines que Benham a pu provoquer des lésions typiques de Cryptococcose.

Ravits (in 151), en 1959, isole aussi des cryptocoques sur la peau de sujets sains.

Pearson (in 151), en 1950, en isole dans la flore vaginale.

Parmi les articles récents que nous avons pu lire nous avons retenu différents travaux.

— Reiss (263) en 1965, recherche activement les champignons chez quatre vingt-douze malades porteurs de malignes. A partir de cent quatre vingt-quatorze prélèvements il découvre :

- 40 souches de *Candida albicans*,
- 17 souches de *Candida* autres que *C. albicans*,
- 2 souches de *Cryptococcus albidus*,

et 6 souches de *Cryptococcus neoformans* isolées dans la gorge.

Les six malades correspondants sont décédés, sans le moindre signe de Cryptococcose à l'autopsie.

— Mandoul (214 bis) en 1965, pratique la recherche systématique des levures dans le liquide de broncho-aspiration au cours des Pneumopathies chroniques.

La fréquence des levures se situe légèrement au-dessous de 20 % des cas, encore que la plupart du temps il s'agisse d'une présence discrète et non d'une culture massive. Les levures se répartissent ainsi, parmi les quatre vingt-huit souches obtenues :

- 62 souches des différentes espèces de *Candida*,
- 10 souches des différentes espèces de *Torulopsis*,
- 12 souches de *Rhodoturola*, *Geotrichum*, *Saccharomyces*,
- 4 souches de trois espèces de *Cryptococcus*, espèces d'ailleurs non pathogènes.

Toujours dans l'expectoration ou le liquide d'aspiration bronchique, Tynes (319) en 1968, a pu cultiver des souches saprophytes de *C. neoformans* dans les sécrétions provenant de dix-huit malades ; quinze avaient une maladie broncho-pulmonaire (bronchite, tuberculose, silicose ou cancer du poumon) les trois derniers ayant leucémies ou diabète. L'auteur suggère ainsi la possibilité de l'existence de cette levure dans l'arbre trachéo-bronchique en dehors de toute maladie cryptococcique. Malheureusement il ne donne pas la fréquence relative de cette présence de *C. neoformans* par rapport aux autres mycoses décelées.

— Newberry (237) en 1967, conduit une étude épidémiologique très précise parmi un groupe de vingt-huit éleveurs de pigeons et un groupe témoin de vingt-quatre individus n'ayant pas eu de contact avec ces oiseaux.

Il pratique chez ces volontaires :

- une enquête sur les antécédents personnels et familiaux,
- un examen clinique,
- une radiographie pulmonaire,
- des tests sérologiques et cutanés.

Parmi les vingt-huit sujets exposés à la contamination, vingt-cinq ont des coprocultures positives pour *Cryptococcus neoformans ;* neuf de ces sujets ont des tests sérologiques négatifs mais des tests cutanés positifs sans signe de Cryptococcose.

Un seul individu parmi les vingt-quatre témoins a un test cutané positif.

Ainsi la fréquence de la présence de la levure chez les sujets exposés ou fragilisés paraît significative ; par ailleurs l'absence de tout signe clinique et de toute affection suggère que l'infection cryptococcique a pu passer inaperçue par sa bégninité ou la banalité de ses manifestations, ou, plus généralement rester asymptomatique.

De ces différents travaux, on peut conclure :

— *Cryptococcus neoformans* peut exister chez l'homme à l'état saprophyte dans les cavités naturelles ou sur la peau.

— Cette présence est relativement rare, mais la fréquence de celle-ci peut être augmentée si on considère des groupes de sujets particuliers à savoir :

- Les malades porteurs de maladies malignes ou de broncho-pneumopathies chroniques ;
- Les personnes en contact fréquent ou prolongé avec des pigeons contaminés.

— Bien que la Cryptococcose animale spontanée ait été constatée, aucun cas de transmission d'animal à animal n'a été décrit.

— Théoriquement la possibilité de transmission de l'animal à l'homme paraît vraisemblable puisque le champignon a été isolé dans le tractus intestinal des chevaux, dans les mastites de la vache, dans le lait mais aussi dans les fientes, sur le bec et les plumes de certains pigeons.

— La contamination d'homme à homme semble exclue, si ce n'est le cas de Hickie et Walter (23) en 1964 ; deux malades ayant successivement partagé la même chambre d'hôpital ont présenté une Cryptococcose ; le premier ayant vraisemblablement contaminé le second par l'intermédiaire du matériel de literie.

II. — TAXONOMIE

Peu de germes ont suscité autant de classifications différentes, ont été décrits sous autant de noms variés et ont subi autant de changements dans leur dénomination, comme cette levure.

Grasset (151) a recensé trente-neuf noms différents attribués successivement à ce champignon. Les mycologistes eux-mêmes ont mis longtemps à se mettre d'accord, compte tenu de ses qualités particulières, dont l'absence de reproduction sexuée.

Les étapes les plus importantes de sa connaissance ont été les suivantes :

— Busse (1894) : *Saccharomyces.*

— Sanfelice (1895) : *Saccharomyces neoformans.*

— Vuillemin (1901) : *Cryptococcus hominis.*

— Weiss (1902) propose pour un germe isolé du lait le nom de : *Torula neoformans.*

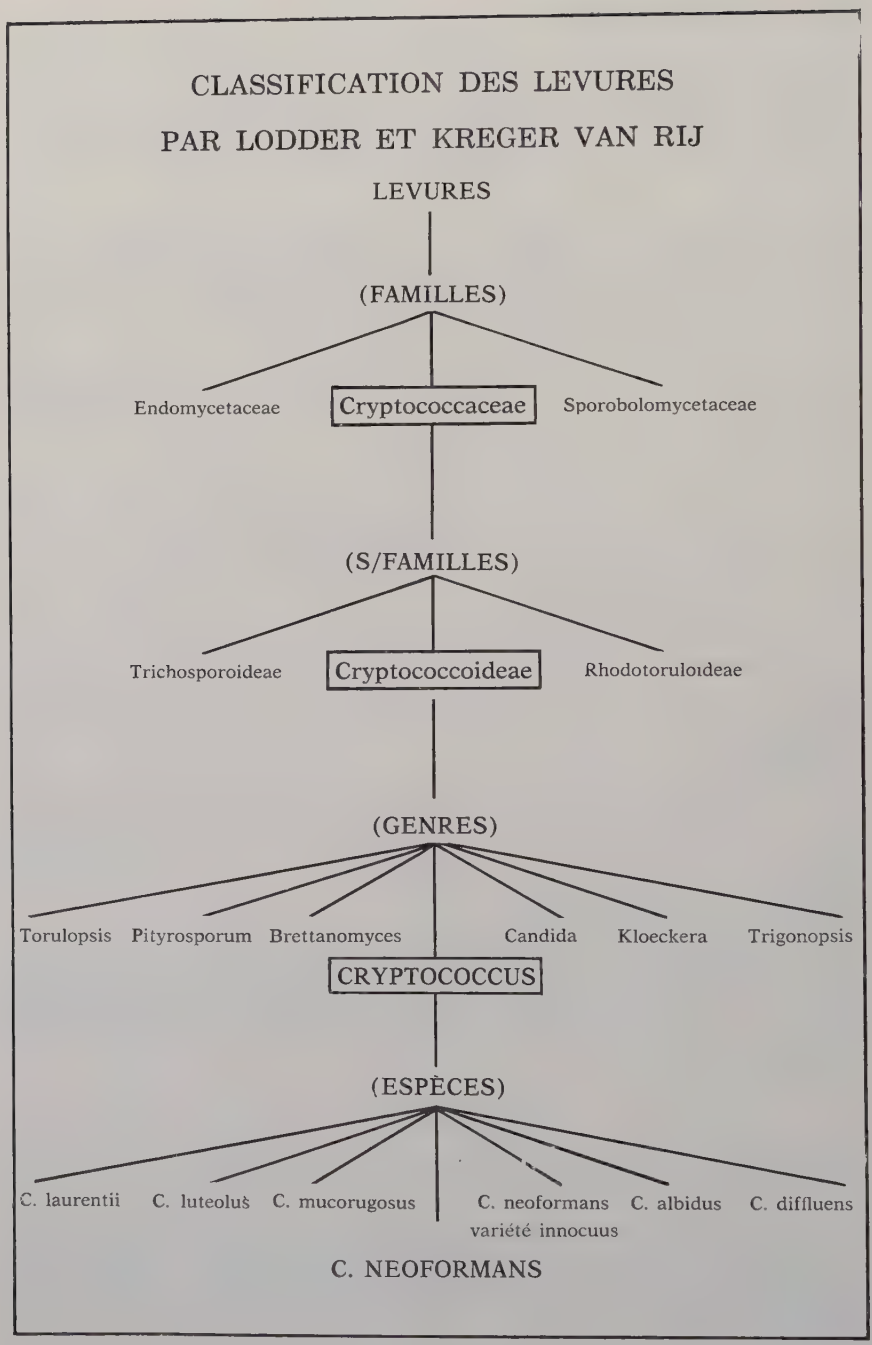
Ce terme de *Torula* fit fortune, mais plus tard, sera abandonné définitivement, car il s'applique également à des champignons très différents, filamenteux, et dont certaines espèces peuvent être pathogènes.

— Stoddart et Cutler (1916) vulgarisent le terme de *Torula* et de Torulose et donne au germe le nom de *Torula histolytica,* doublement fâcheux puisqu'il n'a jamais été possible de mettre en évidence des propriétés histolytiques.

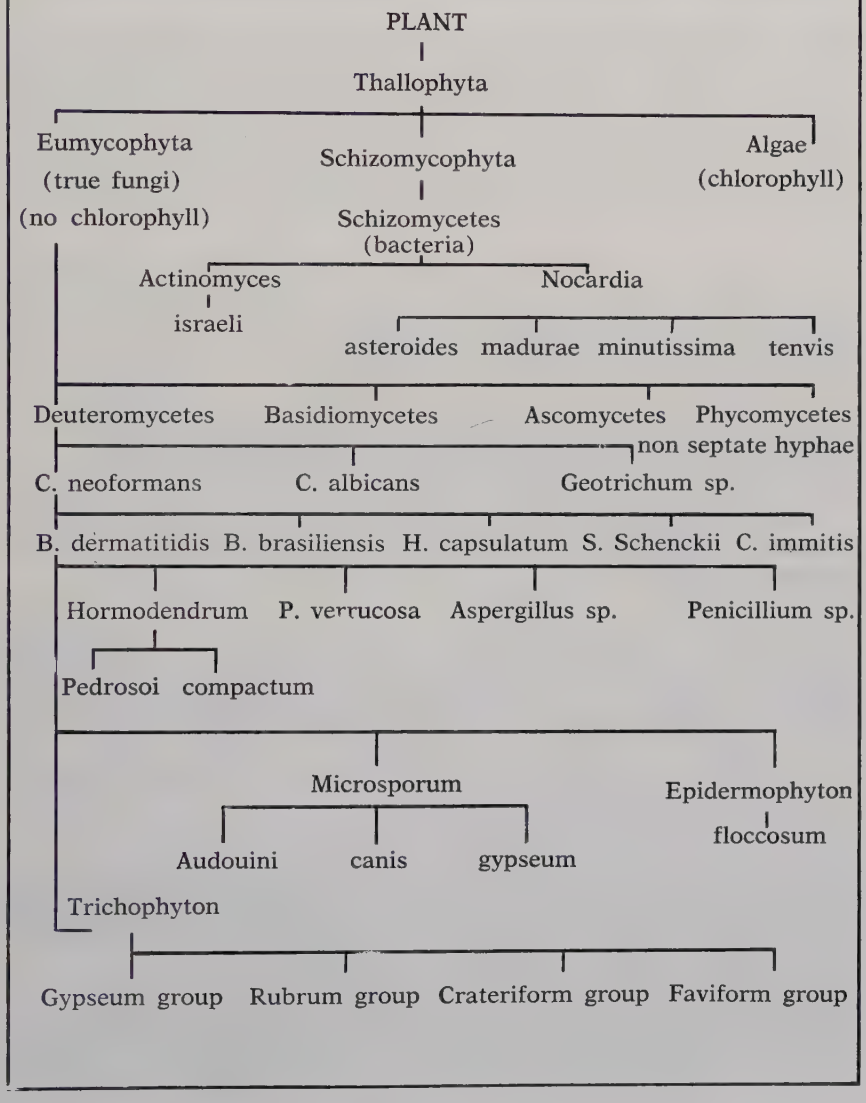
— Sasakawa (1922) dénomme la souche de Sanfelice *Blastomyces lithogenes* mais Artz (1924) transforme cette appellation en *Blastomyces neoformans.* Cette étape a son importance puisque le nom de Blastomycose européenne fut longtemps donné à la Cryptococcose.

— Dès 1950, on s'accorde à séparer les genres *Torulopsis* et *Cryptococcus* qui avaient longtemps été synonymes.

Enfin suivant le schéma proposé par Looder et Krejer Van Rij en 1952, modifié par Ansel et Gauthier en 1954, on peut définir la position taxonomique de ce champignon par l'intermédiaire du tableau suivant.


CLASSIFICATION DES LEVURES
PAR LODDER ET KREGER VAN RIJ
LEVURES
(FAMILLES)
Endomycetaceae
Cryptococcaceae
Sporobolomycetaceae
(S/FAMILLES)
Trichosporoideae
Cryptococcoideae
Rhodotoruloideae
(GENRES)
Torulopsis
Pityrosporum
Brettanomyces
Candida
Kloeckera
Trigonopsis
CRYPTOCOCCUS
(ESPÈCES)
C. laurentii
C. luteolus
C. mucorugosus
C. neoformans
variété innocuus
C. albidus
C. diffluens
C. NEOFORMANS

CLASSIFICATION BOTANIQUE
D'APRES MOSS AND MC QUOWN



III. — CARACTERES

1. MORPHOLOGIE

Cryptococcus neoformans peut être isolé à partir du liquide céphalo-rachidien, du sang, des urines, du pus, des sécrétions bronchiques, de la moelle osseuse, du liquide d'ascite, des selles.

— *A l'examen direct : Cryptococcus neoformans* apparaît comme une levure de forme arrondie ou ovalaire de taille variable, habituellement 4 à 7 µ mais parfois de 2,5 à 20 µ; dans le cytoplasme apparaissent des granulations réfringentes et des vacuoles lipidiques. *Cryptococcus neoformans* aurait une structure plus sphérique et un cytoplasme plus granuleux que les espèces non pathogènes de Cryptocoques.

La cellule est entourée d'une capsule de taille variable, habituellement très nette sur les éléments prélevés in vivo et d'autant plus visible sur les éléments prélevés in vitro, que la culture est plus vieille et qu'il y a du maltose dans le milieu.

Cette capsule, constituée essentiellement de mucopolyssacharides est bien visualisée par les colorations à l'encre de Chine.

Bulmer (63) en 1967, a obtenu des souches mutantes non capsulées à partir d'une souche capsulée de *Crypococcus neoformans* d'origine humaine.

Certaines levures apparaissent bourgeonnantes ; la reproduction se faisant suivant le mode asexué par blastospores, par segmentation multiple ; il peut aussi se produire un bourgeonnement multilatéral qui peut prêter à confusion avec *Blastomyces brasiliensis.*

L'absence d'appareil blastosporé verticillé, différencie le *Cryptococus* des *Candidaceae.*

— *En microscopie électronique,* (Salfelder, 23), la paroi cellulaire apparaît dense aux électrons, le noyau est presque rond avec un seul nucléole, entouré d'une membrane nucléaire présentant plusieurs discontinuités, les pores nucléaires.

Les mitochondries se présentent sous différentes formes. Le reticulum endoplasmique, les vacuoles, les ribosomes, les granules

de stockage sont bien visibles contrairement à la membrane cytoplasmique.

La capsule caractéristique de ces espèces contient des microfibrilles de 30 à 40 A de diamètre. Elles paraissent rayonner à partir de la paroi cellulaire, s'enrouler et s'entrelacer dans toutes les directions : ces fibrilles de structure uniforme semblent représenter les molécules polysaccharidiques complexes (Edwards, 120, 1967).

Dans la Cryptococcose pulmonaire Caulet (73) en 1969, identifie *Cryptococcus neoformans* au microscope électronique. La levure présente outre une membrane cellulaire, une paroi cellulaire à strates concentriques autour de laquelle apparaît une auréole radiée réalisée par la contraction de la capsule mucilagineuse. On peut parfois distinguer une membrane dense interne et une membrane dense externe séparées par un espace clair de 150 A.

2. CULTURES

Cryptococcus neoformans, aérobie strict, pousse en quarante-huit heures, sur milieu solide, gélose de Sabouraud ou gélose maltée de 26° C ou 37° C.

Les colonies sont crémeuses, légèrement bombées, blanches puis jaunâtres, lisses, brillantes, à bords arrondis et réguliers ; elles peuvent devenir muqueuses mais ne filamentent jamais.

L'incubation à 26° C puis 37° C permet le développement de *Cryptococcus neoformans* à l'exclusion des autres espèces non pathogènes.

— En 1966, Staib (301) propose un milieu sélectif pour l'isolement de *Cryptococcus neoformans* des matières fécales et du sol ; sur milieu « Guizotia abyssinica-créatinine », les colonies sont colorées en brun.

— Mais en 1969, Kapica (171) réalise un nouveau milieu coloré à base de pommes de terre et carottes qui colore en ocre brun les colonies et permet avec une grande rentabilité de déceler la levure dans les sécrétions bronchiques.

Enfin en 1971, Dolan (102) découvre un milieu sélectif nouveau qui réduit de trois à quatre jours le délai d'identification du *Cryptococcus neoformans* au lieu de sept à vingt-quatre jours pour le classique milieu de Staib.

Certains milieux particuliers peuvent favoriser la formation des capsules, s'ils sont enrichis en saccharose et maltose (Drouhet, 114) ou substances plus complexes : vitamines acide glutamique, valine, tryptophane et surtout (Demoulin-Brahy, 99) l'hydrolysat de lactalbumine, l'extrait desséché de matière cérébrale et le sérum de bœuf.

3. BIOCHIMIE

L'Auxonogramme montre une aptitude à :

— l'utilisation du carbone,

- du glucose,
- du galactose,
- du saccharose,
- du maltose,

mais l'incapacité d'assimiler le carbone du lactose ;

enfin le zymogramme des sucres est négatif, *Cryptococcus neoformans* ne fermantant pas les sucres.

— l'utilisation du carbone de l'éthanol,

— l'utilisation de l'azote du sulfate d'ammonium, mais pas celle du nitrate de potassium.

— l'utilisation de la créatinine et celle de corps azotés de faible poids moléculaire tels que l'urée, l'acide urique et les purines (Staib, 300).

Mais *Cryptococcus neoformans* présente :

— une aptitude à hydrolyser l'urée : épreuve à l'uréase positive,

— une aptitude à l'amylogénèse : épreuve d'Aschner positive,

— une certaine aptitude à dissocier l'arbutine : épreuve à l'arbutine faiblement positive.

En résumé il faut noter :

— la non-assimilation des nitrates surtout, ainsi que l'assimilation complète de la créatinine, spécifique de *Cryptococcus neoformans*,

— la production d'uréase, si elle n'est pas spécifique de l'espèce, est un test utilisé en pratique courante car il garde une excellente valeur d'orientation.

Kreger Van Rij (184) a établi en 1964, les caractères biochimiques précis du genre *Cryptococcus* et les caractères particuliers aux différentes espèces.

Jennings et Bennet (166) en 1968, proposent huit tests taxonomiques comparatifs afin de différencier *Cryptococcus neoformans* des espèces non pathogènes du genre *Cryptococcus*.

Ces tests expérimentés sur cinquante et une souches de levure sont de valeur différentes, les plus valables étant :

— la pousse à 37°,

— la culture sur milieu à base de graines de Guizotia,

— la virulence pour la souris.

4. PRODUITS DU METABOLISME (CAPSULE)

On a quelquefois émis l'hypothèse que *Cryptococcus neoformans* pouvait fabriquer des toxines, en particulier une toxine histolytique pour expliquer les caractères des lésions anatomiques provoquées par la levure. Mais Freeman et Weidman (in 151), cultivant la levure sur cerveau stérile, ont montré, en 1923, que cet aspect histologique était dû aux formations capsulaires et qu'il n'y avait pas lieu de retenir l'hypothèse d'une toxine.

Depuis nous n'avons pas retrouvé de travaux suffisamment précis quant à la recherche éventuelle de toxines.

La fabrication des *polyosides capsulaires* a par contre donné lieu à de nombreuses études.

Aschner, Mager et Leibowitz (in 151), en 1945 ont reconnu l'existence de deux substances polysaccharidiques qui sont synthé-

tisées par les levures dans un milieu constitué de sulfate d'ammonium, de glucose et de thiamine.

Drouhet et Segretain (104) en 1950 ont étudié très complètement un polyoside capsulaire par hydrolyse à chaud et analyse chromatographique. Il est constitué de xylose, de mannose et d'acide uronique lié au mannose sous forme d'aldobionate. Très visqueux en solution, sa production est favorisée par la présence dans le milieu de maltose et de composés nitrés.

Ces mêmes auteurs (106) en 1952 ont montré une propriété intéressante de ce polyoside. In vitro, il inhibe la migration leucocytaire qui se produit normalement en présence de grains d'amidon. Les cellules intactes de *Cryptococcus neoformans*, si elles sont soigneusement lavées, ne possèdent pas cette propriété qui est le fait du polysaccharide libre. Les auteurs ont aussi montré la possibilité de phagocytose de cellules de type S par les leucocytes, et ils pensent que cette phagocytose libère le polyoside et vient inhiber l'afflux de nouveaux leucocytes.

Les caractères histologiques de la maladie humaine et de la maladie expérimentale, en particulier l'*absence de réaction cellulaire importante*, peuvent être expliqués par la libération in vivo de ce polyoside.

Ainsi, pourrait s'expliquer la plus grande virulence des souches fortement capsulées.

Drouhet et Segretain ont montré de même que l'hyaluronidase est capable de diminuer la capsule des levures qui alors s'agglutinent.

Des travaux ultérieurs ont précisé la composition du polyoside capsulaire qui contiendrait notamment : galactose, fructose, d-xylose et acide glycuronique.

En 1967 et 1968, Bulmer, Sans et Gunn (66) publient des travaux qui confirment et précisent les résultats précédents. Ils étudient : les mutants non capsulés, la phagocytose de *Cryptococcus neoformans* par les leucocytes humains et l'inhibition de cette phagocytose.

1°) Sept souches de mutants non capsulés furent obtenus à partir d'une souche capsulée d'origine humaine. Initialement les mutants ont été non virulents pour la souris. Après sept mois de repiquages des cultures, six des sept souches ont acquis une capsule

et se sont avérées avoir des degrés de virulence variables. Cette expérience suggère la corrélation étroite qui doit exister entre la présence d'une capsule et la virulence de *Cryptococcus neoformans.*

2°) Chez des sujets sains, 24 % du nombre des leucocytes phagocytent une souche capsulée de *Cryptococcus neoformans.*

Ce taux de phagocytose est sensiblement multiplié par trois s'il s'agit de mutants non capsulés. Quand ces mutants reprennent leur état antérieur le pourcentage de la phagocytose décroît à nouveau.

3°) Le polysaccharide capsulaire isolé, non hydrolysé, a in vitro, un pouvoir spécifique inhibiteur de la phagocytose de *Cryptococcus neoformans* par des leucocytes humains. Pour expliquer la rareté de la Cryptococcose, et compte tenu du fait que le matériel capsulaire joue un rôle important dans la pathogénie de la maladie, l'auteur suppose que la levure, si largement répandue dans la nature, doit exister à l'état non capsulé et que les phagocytes humains sont alors capables de la détruire.

5. IMMUNOLOGIE

a. SEROLOGIE

Les méthodes sérologiques qui ne sont que des méthodes d'orientation et non de certitude, présentent cependant un intérêt considérable de part la facilité de leur mise en route.

Elles font appel à la mise en évidence de différents anticorps : agglutinines et précipitines. Les antigènes du champignon sont connus ; les uns sont capsulaires : ce sont des polyosides qui jouent le rôle d'haptènes, les autres sont pariétaux surtout et sont des antigènes complets.

— Neil (235) en 1951 a détecté par précipitation et fixation du complément des antigènes solubles dans le liquide céphalo-rachidien, l'urine et le sérum d'un malade.

— Anderson et Beech (8) en 1958 ont obtenu un test de fixation du complément positif sur le liquide céphalo-rachidien de deux malades.

— En 1961 Vogel (324) grâce à l'immunofluorescence met en évidence des anticorps sériques chez six malades sur les sept examinés ; ce test paraissant hautement spécifique pour la maladie.

Des réactions positives furent notées dans 8 % de sérums de sujets normaux, stigmatisant probablement l'exposition infra-clinique au *Cryptococcus neoformans*.

— En 1963, Blomfield (52) met en évidence par un test rapide d'agglutination au latex, l'antigène de *Cryptococcus neoformans* dans le liquide céphalo-rachidien de sept méningites sur les neuf testées.

— Pollock et Ward (249) en 1962 mettent au point un test d'hémagglutination très significatif de la présence d'un antigène sérique chez deux malades ayant une méningite cryptococcique.

— Seeliger (287) en 1964 fait le point des recherches déjà faites soulignant l'intérêt de l'immunofluorescence et de l'hémagglutination qui paraissent sensibles.

— Gordon et Vedder (147) en 1966, confirment l'utilité du test d'agglutination au latex et son intérêt pronostique : la réactivité diminue suivant l'effet de la thérapeutique.

— Vogel (325), la même année, utilise à nouveau l'immunofluorescence et obtient des résultats positifs chez douze d'une série de quinze malades.

Il n'a pu obtenir de réactions croisées avec d'autres mycoses, telles : l'histoplasmose, la blastomycose, la sporotrichose ou l'aspergillose.

— Toujours en 1966, Kimball (179) découvre un anticorps circulant dans la Cryptococcose humaine au moyen d'une technique de floculation à la bentonite chez quarante-sept malades. Cette technique utile, facile, apparaît fidèle ; chez 42 % des malades ayant une atteinte méningée et chez 50 % des malades ayant une atteinte autre que méningée il décela un anticorps circulant.

— En 1966 encore, Walter et Atchinson (326) pratiquèrent chez cent trente-quatre éleveurs de pigeons et chez trente-six personnes témoins n'ayant eu aucun contact avec les pigeons, des tests de fixation du complément et tests d'immunofluorescence : 22 % des sujets du premier groupe eurent des tests positifs contre 3 % dans le groupe témoin.

— En 1968, Kaufman et Blumer (174) utilisent à grande échelle les trois tests suivants :

- Le test d'agglutination au latex pour l'antigène de *Cryptococcus neoformans.*
- Le test indirect des anticorps fluorescents.
- Et le test d'agglutination pour la recherche d'anticorps.

Ils les appliquent à cent quarante et un sérums et liquides céphalo-rachidiens provenant :

— d'une part de quarante-deux sujets normaux ou ayant une autre mycose profonde,

— d'autre part de soixante-six malades porteurs de Cryptococcose.

- Le test d'agglutination au latex s'avéra très sensible et très spécifique (55 % de résultats positifs chez les malades).
- Le test d'agglutination fut aussi très spécifique.
- Le test des anticorps fluorescents fut le moins spécifique des trois.

Quand les trois tests furent utilisés ensemble, on a pu avoir une *présomption de diagnostic* chez soixante et un malades sur soixante-six soit 92 %.

— En 1968, Walter et Jones (327) affirment que contrairement à l'opinion courante, le diagnostic sérologique de la Cryptococcose clinique est plus *fidèle* qu'on ne le dit généralement. A la suite de l'utilisation des épreuves de fixation du complément, de l'agglutination sur lame et de fixation sur latex pour la recherche d'anticorps cryptococciques, on a trouvé que vingt-huit sur quarante malades présentaient des anticorps.

— En 1970, Mohr (225) propose un test simple : l'inhibition de la migration leucocytaire par la « cryptococcine », obtenue à partir de la fraction pariétale de la levure par centrifugation fractionnée.

— Gordon et Lapa (148) en 1971, proposent dans un rapport préliminaire un test d'agglutination aux particules de charbon pour la détection d'un anticorps à *Cryptococcus neoformans.* Ce test pourrait être précieux lorsque le test d'agglutination au latex est négatif.

En résumé :

• Jusqu'en 1968, les différentes méthodes sérologiques utilisées n'ont paru avoir donné que des résultats inconstants et pas toujours significatifs. Ce fait étant attribué jusque là à la « paralysie immunologique » déterminée par les polyosides capsulaires de *Cryptococcus neoformans* (DROUHET).

• Des travaux récents, prouvent qu'entre les mains de certains auteurs, les méthodes sérologiques s'avèrent beaucoup plus fidèles qu'on n'avait pu le croire. Sans aucun doute, les études sérologiques dans la Cryptococcose apparaissent actuellement en pleine évolution.

b. TESTS CUTANES

Chez l'animal

Différents auteurs ont proposé et étudié des tests cutanés d'intérêt inégal.

— BENNET (40) en 1964, prépare par ultracentrifugation un extrait de levures ; sur des cobayes préalablement inoculés par voie intrapéritonéale avec une souche virulente de levures ; l'auteur pratique après deux à cinq semaines de maladie animale, des intradermoréactions avec 0,1 ml de l'extrait. Il obtient un pourcentage intéressant de réponses positives.

Par ailleurs, il n'a pas obtenu de réactions croisées avec la blastomycine, l'histoplasmine, la coccidioïdomycine, la candidine, la trichophytine.

— PREST (254) en 1967, met au point un test cutané d'anaphylaxie retardée chez des lapins obtenant neuf réponses positives sur les quatorze animaux testés.

— SALVIN et SMITH (278) en 1963 préparent un antigène soluble à partir d'une culture de *Cryptococcus neoformans*. L'injection intradermique de 1 ml de la solution antigénique à des dilutions variables : 0,01, 01, 1, 10 µg/l provoquent au bout de vingt-quatre heures la formation d'une papule indurée dont la taille est sensiblement proportionnelle à la dilution utilisée. Les auteurs n'ont pas obtenu avec cet antigène de réactions croisées chez des animaux atteints de Candidose ou d'Histoplasmose.

Chez l'homme

Ils ne seront jamais pratiqués avant les tests sérologiques, et ils sont de moins en moins employés en pratique courante.

— Muchmore (234) a mis en évidence une hypersensibilité retardée à la « cryptococcine » chez vingt-six personnes d'un groupe de quatre vingt-deux personnes en bonne santé vivant dans une région où sont apparues trois méningites cryptococciques en un an. Ce test pourrait déceler une contamination des sujets par *Cryptococcus neoformans* ; mais l'auteur a obtenu chez dix-huit de ces sujets une réaction d'hypersensibilité à l'histoplamine et il lui semble difficile d'interpréter exactement ces résultats.

— Il existe aussi un réaction très peu pratiquée dite d'*anaphylaxie cutanée renversée*, basée sur l'obtention d'une réaction de type immédiat, à la suite de l'injection intradermique non d'antigène mais de l'anticorps homologue. Ce test a été aussi expérimenté avec succès chez la souris (Euzeby, 125 bis).

— Atkinson et Bennet (16) en 1967, décrivent la préparation d'un antigène pour épreuves cutanées à partir d'un extrait uréique de *Cryptococcus neoformans*.

Ce matériel, dénommé « cryptococcine » a été évalué chez des malades atteints de Cryptococcose, de blastomycose, d'histoplasmose et de coccidioïdomycose. Il est apparu que les réactions positives étaient la conséquence d'une hypersensibilité retardée.

La cryptococcine est apparue antigéniquement active chez les malades atteints de cryptococcose ; un seul sujet réagissant nettement dans un groupe témoin de vingt et un sujets.

Néanmoins, beaucoup de malades atteints d'autres affections mycosiques ont réagi à ce matériel pour épreuves cutanées ; ces malades pouvaient avoir été exposés à *Cryptococcus neoformans*, en plus de leur exposition au champignon responsable de leur maladie, mais l'expérimentation chez les cobayes suggère la possibilité d'une réactivité croisée expliquant ces constatations.

Des réactions à la cryptococcine ont également été rencontrées fréquemment dans un groupe de travailleurs de laboratoire ayant été exposés à la contamination par *Cryptococcus neoformans* mais sans Cryptococcose clinique évidente.

A condition que la réactivité croisée puisse être évaluée dans la population étudiée, ce matériel pour épreuves cutanées pourrait convenir à l'investigation épidémiologique de la Cryptococcose.

CHAPITRE TROISIEME

Conditions d'apparition de la maladie

I. — FREQUENCE

II. — DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

III. — RACE

IV. — AGE

V. — SEXE

VI. — HABITAT ET PROFESSION

VII. — RESISTANCE NATURELLE

VIII. — CONDITIONS FAVORISANTES

1. MALADIES OU ETATS MORBIDES

2. TRAITEMENTS

I. — FREQUENCE

La Cryptococcose est une maladie rare.

En effet, Grasset en 1955 avait dénombré dans la littérature mondiale trois cent cinquante cas publiés entre 1894 et 1955. Nous mêmes avons retrouvé dans les publications parues entre 1950 et juin 1972, cinq cent six cas dont trente-neuf cas en France.

Sans doute ces nombres sont-ils très inférieurs à la réalité et c'est ainsi que dans une estimation allemande récente Salfelder (in 23) avance le nombre de mille cas probables entre 1894 et 1969.

Par ailleurs il apparaît que le nombre de cas diagnostiqués est en progression constante.

— En 1952, les « Vital Statistics of the United States » (124) permettaient d'attribuer à la Cryptococcose l'étiologie de 10 % des trois cents à quatre cents mycoses fatales pour l'année correspondante aux Etats-Unis.

— En 1966, ces mêmes statistiques (125) permettent d'évaluer à trois cent quatre vingt-dix les décès par mycoses dont quatre vingt-dix, dus à la Cryptococcose. Cette maladie apparaît être *la mycose la plus fréquemment responsable de mort* (23 %) alors que les candidoses, de loin les plus fréquentes cliniquement, ne sont responsables que de quatre vingt-sept décès soit 22 %.

— En France, Martin et Drouhet (221 bis) signalent que cinq à dix Cryptococcoses sont diagnostiquées chaque année par le Service de Mycologie de l'Institut Pasteur.

La fréquence relative par rapport aux autres mycoses est très difficile à évaluer ; nous ne pouvons que rapporter différents travaux, donnant une notion sommaire de cette fréquence.

— En 1964, Blackwell (51) étudie pendant six ans, trente-six malades, ayant eu quarante mycoses profondes, (quatre malades ont eu deux mycoses associées). Le détail de ces mycoses est le suivant :

• Aspergilloses	14	
• Candidoses	12	
• Phycomycétoses	6	
• *Cryptococcoses*	*4*	→ *soit 10 %*
• Nocardioses	2	
• Actinomycoses	2	

Des quatre Cryptococcoses, trois d'entre elles étaient associées à une maladie de Hodgkin, la quatrième était un cryptococcome pulmonaire guéri par exérèse.

— En 1967, Pena (242) en Colombie, étudie cent soixante-deux mycoses profondes du système nerveux central qui se répartissent ainsi :

1. *Mycoses primitives*

• Blastomycose sud-américaine ..	72	soit	45 %
• Chromoblastomycoses	17	»	10,4 %
• Sporotrichoses	15	»	9,2 %
• *Cryptococcoses*	*5*	»	*3* %
• Actinomycoses	4	»	2,4 %
• Rhinosporidioses	4	»	2,4 %
• Mycétomes	3	»	1,8 %
• Blastomycoses chéloïdales	1	»	1,2 %
• Histoplasmose	1	»	0,6 %
Total	123	»	76 %

2. *Mycoses secondaires*

• Candidoses	34	21 %
• Aspergilloses	4	2,4 %
• Phycomycose	1	0,6 %
Total	39	24 %

— En 1972, Albert (6 bis) commente dans sa thèse les résultats d'une enquête réalisée au Centre hospitalier universitaire de Toulouse, en vue du dépistage des mycoses. En dix-huit mois, et sur mille huit cent vingt-huit prélèvements de diverses origines (expectoration, gorge, urines, peau et phanères) huit cent quatre vingt-seize ont été positifs. Par ordre d'importance ont été retrouvés :

• Candida	64,72 %
• Souillures diverses	18,14 %
• Geotrichum	5,84 %
• Aspergillus	5,46 %
• Dermatophytes	2,36 %
• Divers	2,36 %
• *Cryptococcus* (*trois cas*)	*0,62 %*
• Histoplasma	0,50 %

Ainsi la fréquence relative de la Cryptococcose par rapport aux autres mycoses est-elle très variable ; la répartition géographique particulière de certaines mycoses est en partie responsable de ces grandes variations.

II. — DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

Dès 1955, Monnet et Blanc (227) mettaient en évidence la distribution mondiale de la maladie qui fut longtemps appelée par erreur Blastomycose européenne.

Notre étude, portant sur les vingt-deux dernières années, ne peut que confirmer ce fait puisque nous avons pu retrouver des observations dans presque tous les pays du monde.

Ainsi sur les cinq cent six observations colligées, la répartition géographique s'établit ainsi :

Afrique		17	17
Amérique du Nord	— Etats-Unis	315	326
	— Canada	11	
Amérique du Sud	— Argentine	2	14
	— Brésil	12	
Asie	— Cambodge	4	15
	— Vietnam	2	
	— Hong-Kong	4	
	— Malaisie	2	
	— Inde	3	
Australie		57	57
Europe	— Allemagne	2	77
	— Angleterre	17	
	— Belgique	1	
	— France	39	
	— Irlande	3	
	— Italie	3	
	— Pays-bas	3	
	— Pologne	5	
	— Suède	2	
	— Tchécoslovaquie	2	
	Total observations		506

Ces nombres purement indicatifs, et sans doute très insuffisants, n'en permettent pas moins d'avoir une idée du caractère très cosmopolite de la maladie.

Par ailleurs, la Cryptococcose a été assez souvent décrite au Japon et en U.R.S.S., mais il ne nous a pas été possible de nous procurer les revues médicales correspondantes.

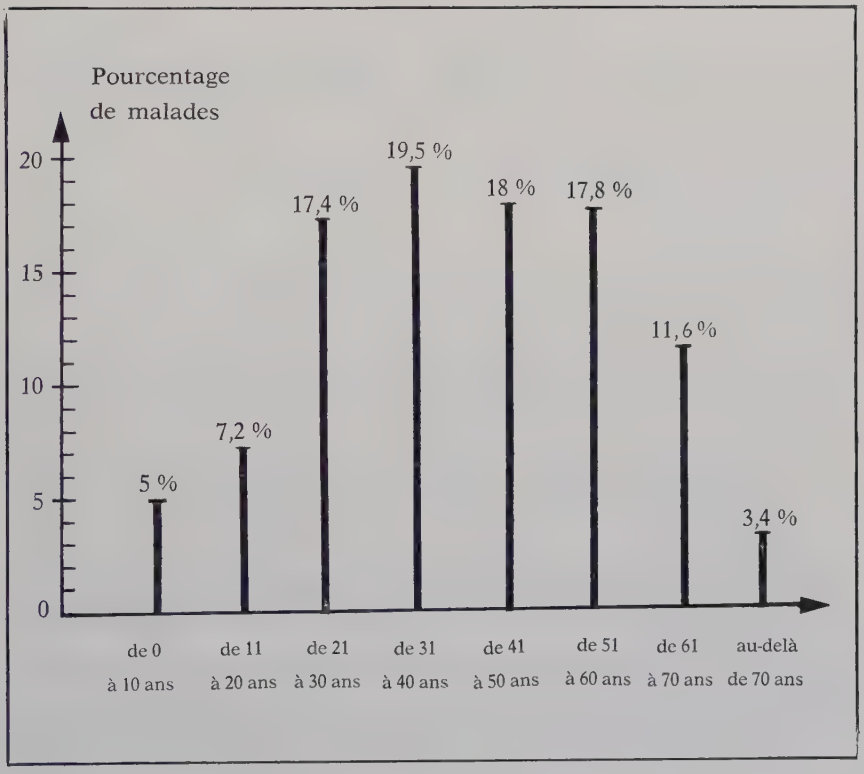
III. — RACE

C'est, à l'évidence la race blanche qui est le plus atteinte par la maladie ainsi que le montre le tableau suivant.

RACE	NOMBRE	POURCENTAGE SUR 437 CAS
Asiatiques	14	3 %
Noirs	70	17 %
Blancs	353	80 %
Non précisée	69	

IV. — AGE

La maladie s'observe à tous les âges de la vie : si l'on compte, par décennies, le nombre de malades, on obtient le schéma suivant :



Les enfants de 0 à 15 ans ne sont pas épargnés : 7 % des cas ainsi répartis :

— de 0 à 15 ans :	— de 0 à 5 ans : 9 — de 6 à 10 ans : 15	24 cas soit 4,8 %
— de 11 à 15 ans :		10 cas soit 2 %
— âge non précisé :		2 cas

Les adultes jeunes de 16 à 30 ans représentent : 23 % des cas.

Les adultes de 31 à 60 ans sont plus touchés : 55 %.

REPARTITION PAR TRANCHES D'AGES ET POURCENTAGES

Tableau n° 1

Tranches d'âges	Nombre de cas	Pourcentage sur 501 cas	Groupes d'âges
0 à 10 ans	24	4,7 %	36 cas : 7 %
Enfants d'âge non précisé	2	0,4 %	
11 à 15 ans	10	2 %	
16 à 20 ans	26	5,2 %	113 cas : 23 %
21 à 30 ans	87	17,4 %	
31 à 40 ans	98	19,5 %	277 cas : 55 %
41 à 50 ans	90	18 %	
51 à 60 ans	89	17,8 %	
61 à 70 ans	58	11,6 %	75 cas : 15 %
au-delà de 71 ans	17	3,4 %	
Adultes d'âge non précisé	5		
Total des observations	506	100 %	501 cas : 100 %

Après 60 ans, le nombre de cas diminue nettement : 15 %.

Ainsi peut-on conclure que la Cryptococcose a une certaine prédilection pour l'âge adulte (Tableau n° 1).

V. — SEXE

En 1955, Grasset, remarquait la prédominance manifeste des cas masculins ; sur les trois cent cinquante cas, il en dénombrait 71 % contre 29 % des cas féminins.

Nous retrouvons de la même façon cette prédilection pour le sexe masculin :

Sexe	Nombre	Pourcentage sur 501 cas
Masculin	316	63 %
Féminin	185	37 %
Non précisé	5	—
Total	506	100 %

VI. — HABITAT ET PROFESSION

Il ressort des différentes études épidémiologiques que la notion d'habitat et de profession n'ont d'importance que dans la mesure où l'homme est amené à inhaler ou manipuler des produits contaminés par des fientes de pigeons essentiellement : ce peut être le cas d'éleveurs d'oiseaux, d'agriculteurs, mais aussi de citadins dans des jardins publics par exemple (Littman, 200), (Walter, 326).

VII. — RESISTANCE NATURELLE DE L'HOMME A L'INFECTION PAR CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

La rareté de la Cryptococcose s'opposant à la relative fréquence de la levure dans le sol et chez les animaux, certains auteurs ont recherché les éléments d'une résistance naturelle éventuelle.

En 1961, Baum et Artis (30) mettent en évidence la propriété du sérum humain d'inhiber la pousse d'une culture de *Cryptococcus neoformans* particulièrement pathogène. Cet effet a été reconnu aux sérums de trois individus sains et de sept malades dont une seule Cryptococcose associée à une maladie de Hodgkin. L'inhibition de la pousse persiste même si le sérum est chauffé à 56° C.

En 1963, les mêmes auteurs (31) complètent la précédente étude. Ils retrouvent cette propriété chez des individus sains et la recherchent chez des malades porteurs de maladies malignes ou ayant un terrain particulier (diabète). Sur les trente-deux sérums examinés, trois seulement n'ont pas eu cet effet escompté ; il s'agissait :

— d'une leucémie lymphoïde avec macroglobulinémie,

— d'un myélome multiple,

— d'une malade de Hodgkin.

Le facteur d'inhibition (Growth Inhibition Factor for *Cryptococcus neoformans* ou G.I.F.C.) est présent dans le plasma et le sérum; il est thermostable car il persiste malgré trente minutes à 65° C ; son maximum d'activité se situe à pH = 7,4. Les auteurs suggèrent que la présence d'une macroglobuline pourrait être en relation avec l'absence du facteur inhibiteur.

En 1966, Igel et Bolande (163) étudient les mécanismes humoraux de défense vis-à-vis de la Cryptococcose : le sérum humain contient une substance non dialysable, thermostable, anticryptococcique et associée à une protéine ou un polypeptide. L'analyse chromatographique des protéines sériques laisse supposer une relation entre le facteur inhibiteur et les béta-globulines.

La salive contient une substance à l'activité antifongique remarquable mais différente du facteur inhibiteur sérique.

Par contre le liquide céphalo-rachidien ne contient aucune substance ayant un effet inhibiteur semblable, mais il constitue à l'inverse, un excellent milieu de culture pour *Cryptococcus neoformans.*

La même année, Szilagyi, Reiss et Smith (311) étudient aussi le facteur anticryptococcique du sérum sanguin chez quatorze personnes saines. Le taux d'inhibition des différents sérums varie de 20 à 70 %. Il varie avec la température : maximum entre 24 et 56° C, il diminue ensuite fortement au-delà de 56° C. Parmi les

fractions sériques les plus actives, ce sont les gamma-2-globulines (80 %) et les alpha-2-globulines (70 %) qui s'avèrent les plus anticryptococciques.

Ces auteurs devaient publier un rapport ultérieur comparatif avec les mêmes tests mais utilisés chez des personnes atteintes de maladies malignes. Nous n'avons pu consulter ce travail.

Aussi est-il raisonnable de penser que la plupart des individus sains sont capables de lutter efficacement contre l'infestation cryptococcique ; des conditions particulières telles les maladies malignes, certains traitements, ou une contamination massive peuvent faire que les défenses humorales naturelles de l'individu sont diminuées ou dépassées ; alors la maladie peut éclore.

La fréquence des atteintes neuro-méningées est expliquée d'ores et déjà par l'excellent milieu de culture que constitue le liquide céphalo-rachidien.

VIII. — CONDITIONS FAVORISANTES

1. MALADIES OU ETATS MORBIDES

La fréquence de l'association de la Cryptococcose à une maladie ou un état morbide a frappé de nombreux auteurs, les premiers à le souligner ayant été Zimmerman et Rappaport (348) en 1954.

Drouhet, à ce sujet, dénomme la Cryptococcose : « Maladie signal » et pense que devant une forme clinique même minime, telle une ulcération cutanée chronique, il ne faut pas tarder à rechercher activement une association éventuelle.

Nous avons constaté, en effet, la fréquence de ces associations. Le plus souvent un seul état morbide est en cause, plus rarement deux à trois états ou maladies sont à la fois, associés à la Cryptococcose.

Cryptococcose isolée		324	64 %
Cryptococcose + une maladie ou état morbide	154	182	36 %
Cryptococcose + 2 à 3 maladies ou états morbides	28		
Total observations		506	100 %

Un tableau récapitulatif (n° 2) permet de réunir les données de la littérature.

MALADIES OU ETATS ASSOCIES (182 CAS)

Tableau n° 2

Maladies ou états	Nombre	Pourcentages	Groupes patholog.	Pourcentages
Hodgkin	37	7,3 %	75	15 %
Hémopathies : - Leucoses — 15 - Anémies graves — 4	19	4,1 %		
Macroglobulinémie	1			
Kalher	1			
Cancers viscéraux	10			
Lympho ou Réticulo-sarcomes	7			
Sarcoïdose	22	4,5 %	22	4,5 %
Tuberculose	15	3 %	23	4,5 %
Lèpre	1			
Mycoses : 4 Parasitoses : 3	7	1,4 %		
Grossesse	19	3,7 %	19	3,7 %
Diabète	13	2,6 %	31	6,1 %
Insuffisance { Rénale 3 / Hépatique 6 / Pancréatique 1	10	2 %		
Hypo-g-Globulinémie	8	1,6 %		
Dermatoses chroniques	3		21	4,1 %
Maladies inflammatoires PCE — 10 SPA — 2 LED — 3 RAA — 3	18	3,6 %		
Greffe rénale	1			
Maladies broncho-pulmonaires Br. chronique 8 Silicose 1 Protéïnose alvéolaire 2 Asthme 3	14	2,7 %		2,7 %

Il est possible de classer ces maladies ou états morbides en différentes rubriques :

1°) Les maladies malignes : leucoses, cancers viscéraux, sarcomes, maladie de Hodgkin surtout.

2°) La sarcoïdose a un rôle important.

3°) Les maladies infectieuses, parasitaires ou mycosiques : dont la tuberculose surtout.

4°) Les terrains particuliers : le diabète, l'insuffisance hépatique ou rénale, l'hypogammaglobulinémie, la grossesse surtout.

5°) Les affections chroniques et syndromes inflammatoires nécessitant des traitements antibiotiques et/ou corticoïdes prolongés : tels le rhumatisme articulaire aigu, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, les dermatoses chroniques (Pemphigus, psoriasis...) mais aussi le lupus erythémateux disséminé.

6°) Les affections broncho-pulmonaires : bronchite chronique dilatations de bronches, asthme, fibroses diffuses qui peuvent réaliser localement, des conditions propices à la survenue d'une mycose pulmonaire.

POURCENTAGES DES PRINCIPALES MALADIES
OU ETATS MORBIDES PAR RAPPORT AUX 182 CAS
DE CRYPTOCOCCOSE COMPORTANT
UNE MALADIE ASSOCIEE

Tableau n° 2 bis

Maladies ou états associés	Nombre	Pourcentage
Hodgkin	37	20 %
Hémopathies	19	10 %
Sarcoïdoses	22	12 %
Grossesse	19	10 %
Diabète	13	7 %
Tuberculose	15	8 %
Maladies générales chroniques	21	12 %
Maladies Broncho-Pulmonaires (hormis Tuberculose)	14	8 %

— Dans le groupe des maladies malignes, la maladie de Hodgkin est de loin l'association la plus fréquente. Grasset (151) avait trouvé sur trois cent cinquante cas, une fréquence de 6 %.

Pour Debré et Lamy (97 bis), la maladie de Hodgkin ne fait que favoriser le développement de la cryptococcose.

Dans le cas décrit celle-ci fut nettement secondaire. L'expérimentation animale n'a jamais permis de provoquer avec la levure, des lésions de type hodgkinien ; ils admettent que l'envahissement de l'organisme par *Cryptococcus neoformans* constituent un phénomène secondaire favorisé par la destruction de barrières ganglionnaires ; ils rapprochent ce fait de la tuberculisation secondaire de ganglions hodgkiniens ou cancéreux.

En 1954, Zimmerman et Rappaport (348) ont fait une étude très détaillée et précise de soixante cas de Cryptococcoses associées à des affections malignes du système réticulo-endothélial. Ils notent parmi celles-ci la très nette prépondérance de la maladie de Hodgkin ; ils émettent quant à cette association à la Cryptococcose différentes hypothèses :

1°) Les deux maladies peuvent survenir par coïncidence fortuite.

2°) La réponse tissulaire à la levure peut ressembler à une affection maligne.

3°) La levure ou une substance dérivée de celle-ci peut-elle jouer un rôle dans l'étiologie de la lympho-granulomatose maligne ?

4°) Ces malades, atteints d'affections malignes ont-ils une susceptibilité plus grande vis-à-vis des maladies infectieuses et en particulier la Cryptococcose ?

5°) Enfin, cette susceptibilité plus grande n'est-elle pas augmentée par les thérapeutiques antimitotiques et corticoïdes de ces maladies ?

En 1964, Schumacher (284) étudie ,sur cinq ans chez deux cent cinq leucémiques, la réalité des maladies fongiques. Le diagnostic fut affirmé chez vingt-huit d'entre eux, soit 13,7 % des cas où une mycose fut fatale à ces malades ; il s'agissait de :

- 25 candidoses,
- 2 aspergilloses,
- 1 méningite cryptococcique.

Enfin en 1971, Hughes, pratique la détection précoce de mycoses par ponction médullaire chez cent quatre vingt-sept enfants leucémiques : sept d'entre eux s'avèrent présenter une mycose : trois histoplasmoses, deux candidoses et deux cryptococcoses ; celles-ci, ainsi dépistées, purent être traitées et guéries.

Les modifications importantes du terrain par des maladies comme le diabète, l'insuffisance hépatique ou rénale, l'hypogammaglobulinémie, permettent l'apparition et la diffusion d'une mycose profonde comme de toute affection bactérienne ou virale.

La grossesse compliquée de cryptococcose pose aussi un certain nombre de problèmes difficiles. L'ensemble des auteurs s'accordent à reconnaître le rôle possible de l'anémie gravidique : celle-ci parfois importante, est souvent retrouvée Aitken (3), Littman (203), Kuo (185), Janssens (165), Fedman (128), Ravisse (261). Elle est alors nettement aggravée par l'amphotéricine B et des transfusions se sont avérées nécessaires.

Ainsi, parmi les maladies associées à la Cryptococcose c'est sans doute la lymphogranulomatose maligne qui est le plus fréquemment rencontrée.

En résumé, il apparaît :

— Que l'association de la Cryptococcose et des maladies malignes est relativement fréquente, trop fréquente pour être seulement le fait d'une coïncidence fortuite.

— Que toute affection du système ganglionnaire (leucémie, lymphogranulomatose, cancer et même sarcoïdose comme nous le verrons plus loin) favorisent la sortie de germes ou parasites qui peuvent y avoir été « emmurés » : aussi bien le bacille de Koch, que *Cryptococcus neoformans* (Debré et Lamy, 97 bis, Monnet et Blanc, 227, Zimmerman et Rappaport, 348).

2. TRAITEMENTS

Le rôle des thérapeutiques associées aux états morbides que nous venons de détailler et en particulier celui des corticoïdes est souligné par l'ensemble des auteurs comme favorisant l'éclosion ou la dissémination cryptococcique : Goldstein (145), Wilson (341), Plummer (247), Heller (157), Spickard (298), Butler (68), Bennington (43), Gordon (147), Swenson (308).

Dès 1957, Levine et Zimmerman (107) démontrent, dans la maladie expérimentale de la souris cet effet de thérapeutique. La réponse inflammatoire à l'inoculation cutanée de *Cryptococcus neoformans* est *abolie* par la cortisone et à un moindre degré par la radiothérapie. Ces traitements sont suivis d'une dissémination de la maladie.

Par contre en 1960, Louria (206), n'observe pas ces effets dans la Cryptococcose de la souris : il n'y aurait pas de différence significative entre le taux de mortalité et la rapidité de la mort d'un lot de souris traitées par la cortisone et ceux d'un lot de souris, non traitées par la cortisone. Pour expliquer ce fait surprenant, l'auteur suppose que l'influence néfaste des corticoïdes sur la maladie expérimentale peut varier avec les races de souris.

Sans doute de tels travaux devraient-ils être repris, puis complétés par d'autres études pour avoir une idée précise de l'effet de ces traitements sur l'apparition des mycoses en général, de la Cryptococcose en particulier.

Néanmoins sur les cinq cent six cas colligés, quarante-huit malades ont eu de façon certaine des corticoïdes ; par ailleurs on peut estimer à 20 % des cas le taux de ceux qui ont très vraisemblablement bénéficié de ce traitement. Ce taux est beaucoup trop important pour relever d'une coïncidence fortuite.

CHAPITRE QUATRIEME

Observation et commentaires

OBSERVATION

Sœur Marie-Paule Rob..., 35 ans, présente une histoire clinique remontant à juin 1958.

— A cette époque, à la suite d'une asthénie importante et d'une toux matinale, quinteuse et non productive, on découvre à la radiographie pulmonaire des infiltrats bilatéraux accompagnés d'adénopathies médiastinales modérées (Figure 1). Il existe une anergie tuberculinique (cuti-réaction et intradermo-réaction à cinquante unités négatives) sans que l'on puisse préciser si elle est acquise ou non. On effectue des bacilloscopies en séries. La malade est alors traitée par la triple association anti-bacillaire : P.A.S., Streptomycine et Rimifon. Ce traitement apparaît justifié puisqu'une culture devait revenir positive en août 1958. Ce traitement à pleine dose devait être poursuivi durant 6 mois (Docteur Rongieres).

— En novembre 1958, l'état général et fonctionnel ne s'améliore pas. Il n'y a aucune modification de l'image radiologique (Figure 2). Les différentes recherches de bacille de Koch restent négatives. La bronchoscopie ne révèle aucune anomalie. *Une biopsie bronchique et une biopsie pré-sclanique permettent le diagnostic de sarcoïdose :* « Lésions folliculaires multiples giganto-cellulaires et épithélioïdes de type sarcoïdose. Il n'y a pas de caséification. Sclérose très développée, coordonale ou en plages hyalines étendues » Docteur Moreau. Pendant cinq mois un traitement par la Deltacortisone et Isoniazide est institué avec en février 1959 une disparition totale des signes radiologigues.

Durant deux ans, l'image radiologique va rester normale.

Figure 1. — Radiographie pulmonaire (juin 1958)

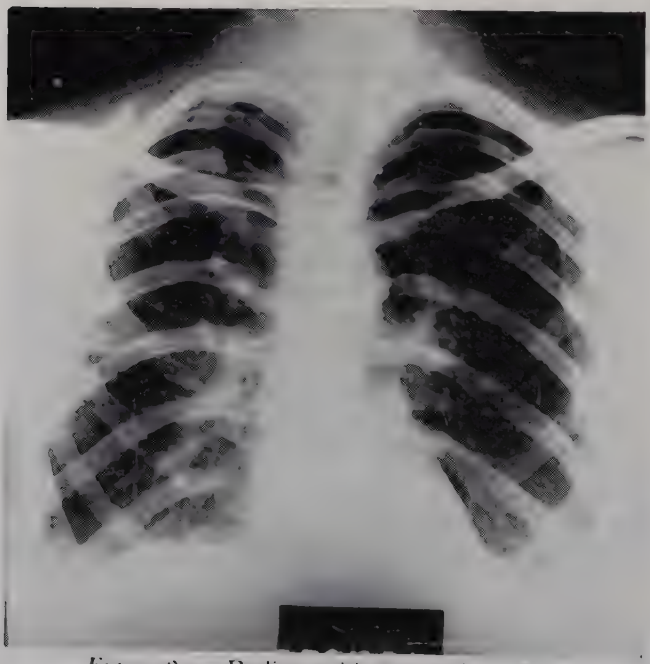


Figure 2. — Radiographie (novembre 1958)

— En janvier 1961, survient une nouvelle poussée de la maladie. Sa traduction est uniquement radiologique avec une micronodulation des deux champs pulmonaires. (Figure 3). La Cortisone et l'Isoniazide sont repris durant dix-huit mois.

Figure 3. — Radiographie pulmonaire (janvier 1961)

— L'apparition d'un point de côté au-dessous de la pointe de l'omoplate droite permet de découvrir, en novembre 1962, l'existence d'une lyse avec fracture de l'arc postérieur de la 9^{e} côte. Une biopsie chirurgicale est effectuée à Rodez sous l'instigation du Docteur RONGIERES. Il n'existe que des lésions inflammatoires et abcédées aspécifiques.

— En février 1963, la malade est pour la première fois, hospitalisée dans le Service de Médecine du Professeur PLANQUES. L'état général est satisfaisant. L'examen clinique montre seulement l'existence d'un abcès fistulisé en regard de la lyse costale. La radiographie thoracique montre, outre la lyse et la fracture costale, une discrète micro-nodulation et l'existence d'une scissurite droite. (Figure 4).

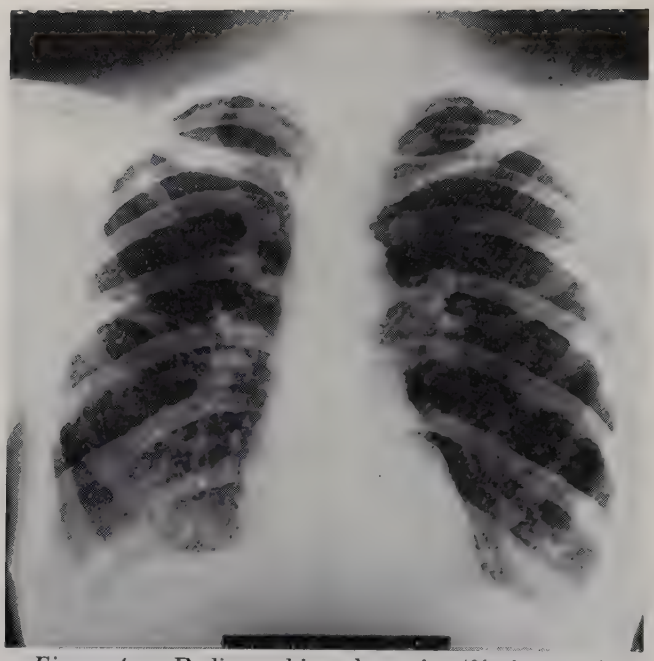


Figure 4. — Radiographie pulmonaire (février 1963)

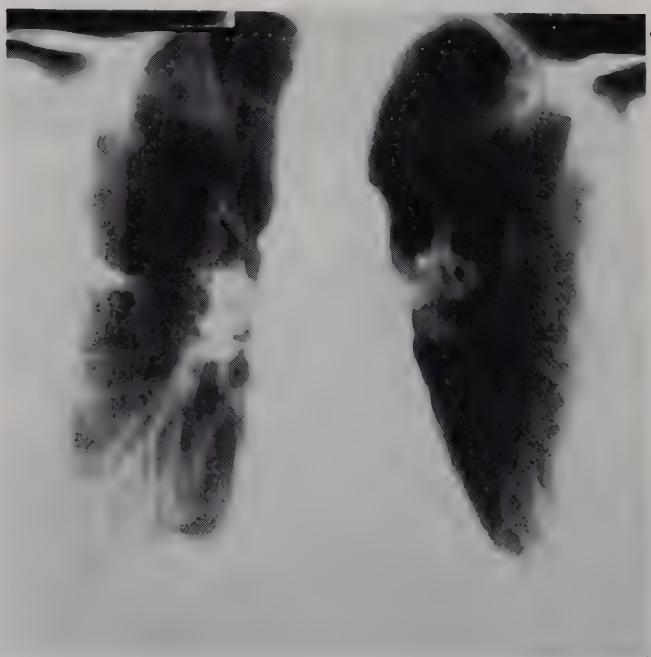


Figure 5. — Coupe tomophographique pulmonaire de face à 12 cm du plan postérieur (février 1963)

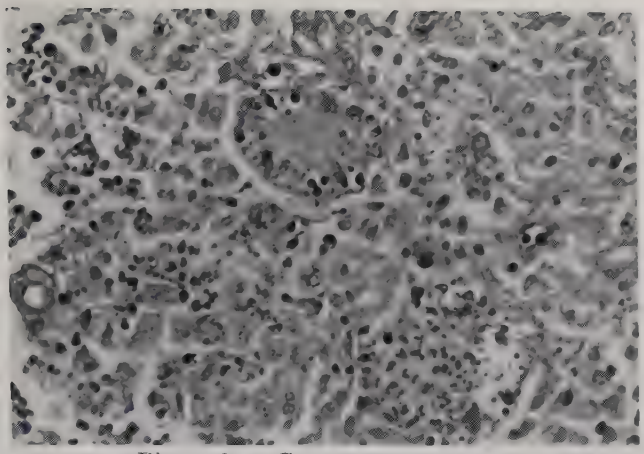


Figure 6. — Cryptococcose osseuse :
Cellule géante contenant des Cryptoco■ques (Gr : 400)

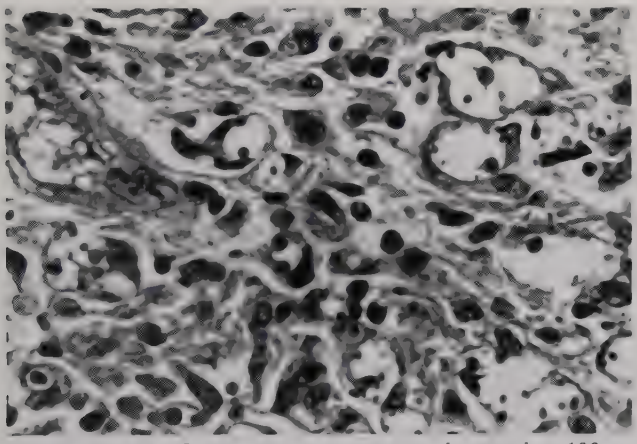


Figure 7. — Cryptococcose osseuse : immersion 100

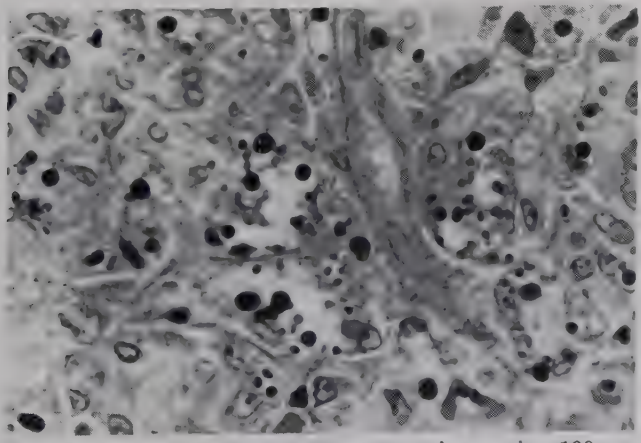


Figure 8. — Cryptococcose osseuse : immersion 100

Les tomographies confirment l'image de scissurite et la discrète réticulo-nodulation. Elles permettent d'objectiver des calcifications ganglionnaires en « coquille d'œufs » qui n'existaient pas antérieurement (Figure 5).

— La vitesse de sédimentation est peu accélérée 10 mm après 1 heure, 25 mm après 2 heures.

— L'intra-dermo-réaction à cinquante unités reste négative. Les bacilloscopies seront négatives à l'examen direct et aux cultures.

La malade est opérée le 15 mars 1963 par le Docteur Escha-passe : « Exploration du foyer fistuleux poursuivi jusqu'au plan costal. Résection de l'extrémité de la côte fracturée. Exploration du plan sous-costal. Plèvre épaissie mais libre ».

— L'étude histologique du prélèvement osseux est évocatrice d'une Cryptococcose osseuse (Docteur Mariat, Institut Pasteur, Paris) (Figures 6, 7, 8). Cependant les différentes recherches mycosiques au niveau du pus de l'abcès, au niveau de la pièce d'exérèse que ce soit à l'examen direct ou en culture restent négatives, ne montrant que des staphylocoques dorés pathogènes ou des candida (Professeur Enjalbert).

— Les suites opératoires sont très simples avec une cicatrisation rapide. Aucun traitement n'est institué.

— En juin 1963, la malade est revue dans le Service du Professeur Planques. Le bilan clinique, radiologique et biologique est strictement normal.

— *En mai 1964 la sarcoïdose pulmonaire récidive.* Il existe une asthénie et une toux sèche. Les radiographies thoraciques mettent en évidence des images réticulo-micro-nodulaires au niveau des deux champs pulmonaires (Figure 9). On reprend le traitement par deltacortisone à raison de 30 mg par jour. Ce traitement sera poursuivi jusqu'en septembre 1965 avec un excellent résultat tant clinique que radiologique.

— En août 1966 une tuméfaction très douloureuse réapparaît au-dessus de la cicatrice d'exérèse costale. Cette tuméfaction régresse spontanément sans toutefois disparaître.

— En octobre 1966, cette tuméfaction va s'étendre à nouveau. Elle est douloureuse. La malade est à nouveau hospitalisée

dans le Service du Professeur PLANQUES. L'état général est excellent. L'examen clinique montre seulement une tuméfaction fluctuante, de la taille d'un œuf de pigeon, située en bas et en-dedans de la pointe de l'omoplate.

Une ponction de cette masse fluctuante est effectuée. On retire un pus jaune verdâtre, bien lié et inodore. L'examen direct de ce pus permet de retrouver de grosses levures capsulées, rondes, très abondantes. Les caractères culturaux permettent de préciser qu'il s'agit de *Cryptococcus neoformans*. (Professeur L. ENJALBERT, Hôpital Purpan ; Docteur DROUET, Institut Pasteur, Paris). (Figures 10 et 11).

Par ailleurs on pratique grâce à l'aiguille d'Abrams (de ponction biopsie pleurale), une biopsie de la paroi de l'abcès. Les coupes histologiques ne permettent pas de retrouver de levure au niveau de cette coque. Un traitement par amphotéricine B est entrepris sous forme de trois perfusions hebdomadaires de sérum glucosé isotonique contenant des doses croissantes du produit. Au début on emploie 5 mg par perfusion, puis progressivement les doses sont montées jusqu'à 25 mg par perfusion. En deux mois et demi la malade va recevoir trente-trois perfusions : la dose totale d'amphotéricine B est de 775 mg.

Après une période de suppuration locale de quelques jours, on assiste à une disparition complète des signes d'abcès de la paroi, la cicatrisation sera obtenue en une quinzaine de jours sous traitement.

Le traitement par amphotéricine B a donné cependant lieu à deux sortes d'accidents :

— Après pour ainsi dire chacune des perfusions, et malgré une prémédication associant Aspirine, Phénergan, Deltacortisone à raison de 10 mg, on assiste à une poussée fébrile pouvant aller jusqu'à 40° C associée à un malaise général avec céphalées, frissons.

— Sur le plan biologique on note seulement des signes d'intolérance hématologique avec une discrète anémie normochrome. Il existe surtout une importante leucopénie à 2 000 globules blancs lors de l'arrêt du traitement. Cette leucopénie s'effectue aux dépens des polynucléaires neutrophiles. La mauvaise tolérance hématologique devait faire interrompre ce traitement.

— Par contre on n'a jamais noté, ni de modification de l'azotémie, ni de modification des tests de traversée hépatique répétés.

— A la sortie du Service en février 1967 la malade est considérée comme parfaitement stabilisée.

— En avril 1967 la situation locale est parfaite. Il persiste une légère leucopénie à 3 500 leucocytes. Radiologiquement, apparaît une légère extension des images micro-nodulaires dans les régions sous-claviculaires.

En mai 1967 l'extension des images se confirme. On pense, sans preuve histologique toutefois, à une récidive de la sarcoïdose. On décide une abstention thérapeutique pensant que la corticothérapie pouvait favoriser la reprise de la cryptococcose. On assiste à la résolution spontanée des images.

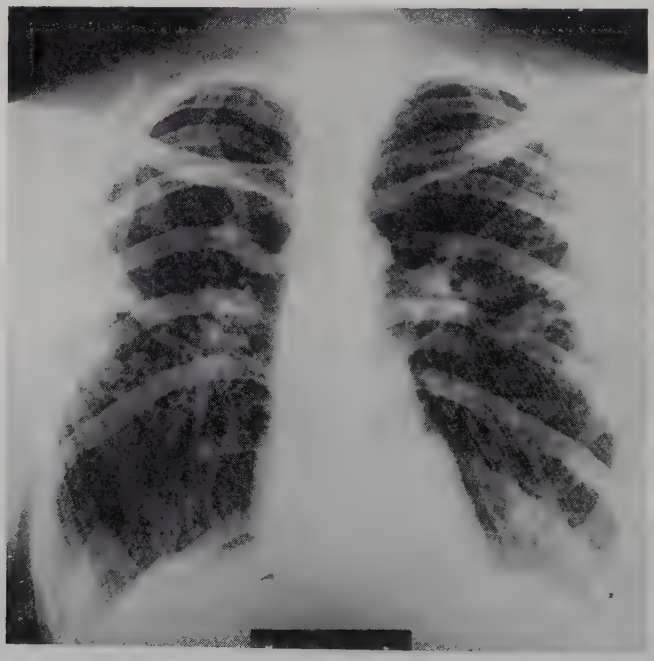


Figure 9. — Radiographie pulmonaire (mai 1964)

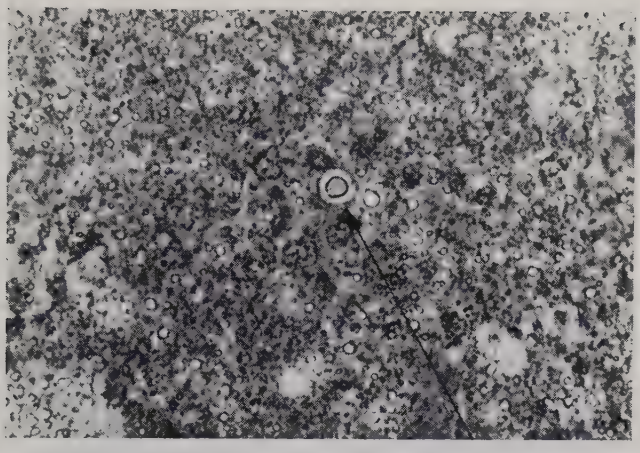


Figure 10. — Pus examen direct, Contraste de phase : Gr. 400
(levure encapsulée ➤)

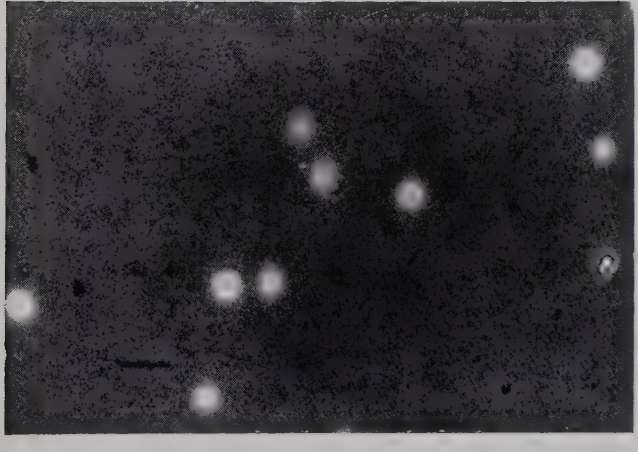


Figure 11. — Culture C. neoformans. Gr. : 400

— Depuis cette époque, la malade est en parfait état général. Elle est régulièrement surveillée par le Docteur RONGIERES à Rodez qui ne note aucune anomalie ni sur le plan radiologique ni sur le plan clinique.

— Une consultation récente d'août 1972 permet de prouver la bonne évolution (Figure 12).

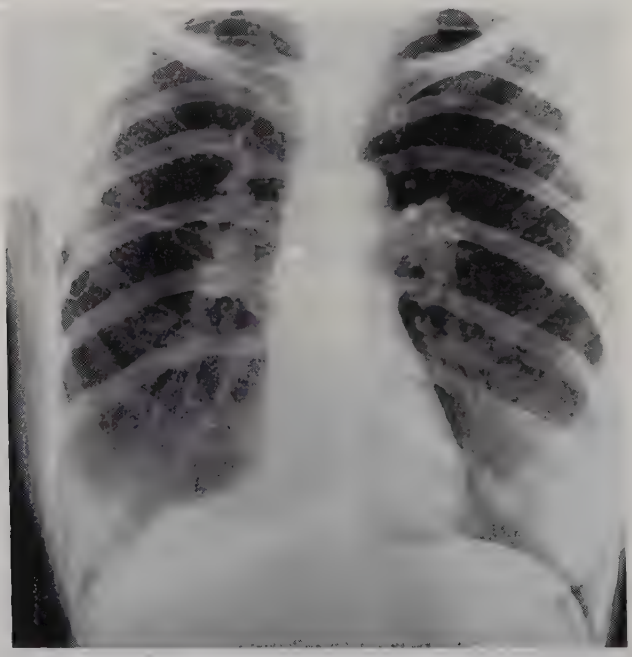


Figure 12. — Radiographie pulmonaire (août 1972)

En résumé, on note dans cette histoire clinique, deux maladies qui s'intriquent :

1°) Sarcoïdose médiastino-pulmonaire avec anergie tuberculinique, prouvée par la biopsie pré-scalénique et la biopsie bronchique en juin 1958. Quatre poussées, les trois premières ayant été traitées par les corticoïdes (cinq mois, seize mois, quinze mois) ont émaillé cette évolution (1958, 1961, 1964, 1967). On retrouve seulement aujourd'hui des calcifications ganglionnaires en « coquille d'œuf », qui se sont constituées en cours d'évolution.

2°) Cryptococcose osseuse atteignant l'arc postérieur de la neuvième côte droite, ayant donné lieu à deux poussées de la maladie : l'une en décembre 1962 pour laquelle on pratique une exérèse de la neuvième côte, et l'autre en décembre 1966 avec preuve mycologique formelle sur pus de l'abcès. Le traitement par l'amphotéricine B devait guérir la malade.

Tableau n° 3

Dates	Résumé Obs. Sr. M.P. 35 ans en 1958	Traitement
	SARCOïDOSE	
VI/1958	Infiltrats bilatéraux. Adénopathies médiastinales IDR 50 u (—). Une culture positive (?)	Antibacillaires 6 mois
XI/1958	Echec du traitement Biopsie préscalénique : BBS Biopsie bronchique : BBS	Corticoïdes + INH 5 mois
II/1961	Rechute parenchymateuse	Corticoïdes + INH 16 mois
IV/1964	2e rechute	Corticoïdes 15 mois
IV/1967	3e rechute - Régression spontanée Calcifications ganglionnaires en coquille d'œuf.	
	CRYPTOCOCCOSE	
XII/1962	Lyse 9e côte droite Biopsie exérèse : Cryptococcose	
VIII/1966	Abcès de la paroi Ponction biopsie permet de retrouver Cryptococcus neoformans	Amphotéricine B (775 mgr)

COMMENTAIRES

L'originalité de cette observation vient de sa rareté, de son association avec une sarcoïdose et de ce fait, avec un traitement par les corticoïdes.

On peut évidemment poser le problème de la réalité de la sarcoïdose, sachant que la Cryptococcose peut entraîner au niveau des ganglions des réactions similaires (NICHOLS, 238, SHIELDS, 292).

Le diagnostic de sarcoïdose repose, outre les signes histologiques, sur la coexistence d'une anergie tuberculinique, de signes radiologiques médiastino-pulmonaires compatibles, sur l'existence de poussées successives enfin sur la sensibilité au traitement corticoïde.

Un point mérite d'être discuté : l'existence de calcifications ganglionnaires en coquille d'œuf dans notre observation. Ce fait a été souligné par TURIAF au cours de la sarcoïdose mais il apparaît rare.

Le granulome cryptococcique peut parfois se calcifier (SALFELDER, (in 23), la traduction radiologique est très exceptionnelle. Il est très probable que la sarcoïdose est responsable des calcifications.

Nous l'avons vu, il existe dans la littérature (tableau n° 4) vingt-deux observations associant sarcoïdose et cryptococcose. Cependant dans deux cas, les auteurs critiquent fortement la réalité de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUWMAN. Dans les vingt cas restants, l'association est affirmée.

De toutes façons, la précession de la sarcoïdose est toujours présente ; dans deux cas, le délai entre l'apparition des deux maladies n'est pas précisé ; dans les autres cas, la sarcoïdose est apparue de façon variable par rapport à la Cryptococcose ; dans quatre cas, le délai est égal ou supérieur à quatre ans avec une extrême allant jusqu'à dix ans ; dix malades ont vu la Cryptococcose apparaître un à trois ans après la reconnaissance de la sarcoïdose. Dans deux cas, le diagnostic de sarcoïdose a précédé de fort peu l'apparition de la mycose (un mois et un mois et demi). Dans trois cas, le diagnostic des deux maladies a été fait à la même période.

OBSERVATIONS DE CRYPTOCOCCOSES ET SARCOIDOSES ASSOCIEES

Tableau n° 4

Réf.	Auteur	* SARCOÏDOSE			* CRYPTOCOCCOSE		
		Délai d'apparition	Localisations	Traitement	Localisations	Traitement	Evolution
83	COLLINS (1950)	2 ans	Disséminées	0	OS M.E. Disséminée	Iodure de K. Sulfadiazine	Décès (30 mois)
238	NICHOLS (1955)	1 an	Ganglions B.B.S.?	0	M.E. Ganglions Disséminée	0	Décès (2 mois)
193	LEITHOLD (1957) LEPOW (1957)	2 ans	? Kweim : +	Splénectomie ?	Abcès sus-scapulaire	Sulfadiazine	Bien (16 mois)
194		1 mois	Disséminée	Corticoïdes 1 mois	M.E.	0	Décès (2 mois)
247	PLUMMER (1957)	1, 5 mois	Ganglions Poumons	Corticoïdes	OS, M.E.	Nystatine	Décès (30 mois)
299	SPIVACK (1957)	0 Simultanées	Ganglions Poumons	Corticoïdes	Rénale	Néphrectomie	Bien (6 mois)
209	Mac CULLOUGH (1958)	1, 5 ans	Ganglions Poumons Kweim : +	Corticoïdes	OS	Am. B orale 1 an	Bien 2 mois après arrêt trait.
59 bis	BRANDT (1959)	10 mois	Ganglions	0	M.E.	Am. B : 0,5 g	Bien 3 ans après arrêt trait.
292	SHIELDS (1959)	0 Simultanées	Ganglions B.B.S. ?	Splénectomie 0	OS, M.E. Ganglions	Am. B : + + +	Bien 4 mois après intervention
46	BERNARD (1960)	3 ans	Ganglions Poumons	0	OS	Résection Am. B : 1 g	Bien 11 mois après arrêt traitement
117 bis	DURIE (1961)	3 ans	Ganglions Poumons	0	OS	Résection Iodure de K.	Décès (2 ans) cause inconnue
7	ALLCOCK (1961)	10 ans	Ganglions Poumons	0	OS	Am. B : très court intolérance : + + +	Bien (3 ans)
24	BARBEAU (1964)	0 Simultanées	Ganglions Poumons Kweim : +	0	M.E., Peau, Poumons	Am. B : 2 cures Valve de Spitz	Stationnaire 2 ans après diagnostic
337	WILKINS (1964)	3 ans	Splénо-Ggl	?	OS	0	Bien (2 ans)
153	HARRIS (1965)	4 ans	Hépato-Ggl	0	Peau Poumons	Am. B : 2 g + Corticoïdes	Bien 6 mois après arrêt trait.
297	SOKOLOWSKI (1969)	3 ans	Ganglions Poumons Kweim : +	Corticoïdes	Plèvre, Poumons M.E., Reins	Am. B : 5,2 g	Bien 9 mois après arrêt trait.
279	SAROSI (1969)	?	?	?	Méningite	Am. B : 1,9 g	Bien 5,5 ans après arrêt trait.
279	SCADDING (1969)	?	?	?	Méningite	Am. B : 1,6 g	Décès
282	BOONE (1969)	2 ans	Ganglions Poumons	Corticoïdes	M.E. chronique	Am. B : 0,9 g	Décès autre cause
57	WILSON (1970)	5 ans	Ganglions Poumons	Corticoïdes	Méningite	Am. B : 2,8 g	Bien 4 ans après arrêt trait.
341	TAYLOR (1970)	6 ans	Ganglions Peau	Corticoïdes	Méningite	Am. B : 1 g + Corticoïdes	Bien 2 ans après arrêt trait.
316		2 ans	Poumons	Corticoïdes	OS	?	Décès par insuffisance respiratoire

Les manifestations de la sarcoïdose, lorsqu'elles sont précisées, sont dans treize cas médiastino-pulmonaires. Dans trois cas de la littérature, la localisation n'apparaît pas. Les neuf cas restants concernent des sarcoïdoses spléno-hépato-ganglionnaires.

Quant au traitement, neuf malades ont été traités par les corticoïdes, neuf autres n'ont reçu aucun traitement ; dans quatre cas, la thérapeutique n'a pas été précisée.

Existe-t-il au cours de la sarcoïdose une prédisposition particulière ? Les modifications immunologiques au cours de la maladie peuvent le faire évoquer mais ceci n'est qu'une hypothèse.

La thérapeutique par les corticoïdes favorise-t-elle l'éclosion des Cryptococcoses ? On sait en effet que les corticoïdes déprime nt les défenses de l'organisme et favorisent, dans un sens large « l'infection ». Rappelons que cette thérapeutique n'est d'ailleurs pas propre aux sarcoïdoses et qu'environ 20 % des malades atteints de Cryptococcose ont eu un tel traitement.

On ne peut donc voir là qu'une simple coïncidence.

Bien plus ubiquitaire par contre, apparaît la Cryptococcose chez les vingt-deux malades. Dans tous les cas, elle est affirmée par la découverte de la levure soit dans le pus, le liquide céphalo-rachidien, les urines, soit dans les coupes histologiques.

Sur le plan clinique, les localisations osseuses isolées se retrouvent dans six cas. Elle n'est d'ailleurs qu'une fois multiple (Mac Cullough, 209). Dans trois autres cas, il existe une association avec une localisation neurologique. On ne peut tirer aucune conclusion quant à la localisation osseuse, celle-ci étant très variable.

Dans les autres cas, il s'agit essentiellement de localisations neuro-méningées, soit isolées (sept cas), soit associées à une dissémination (quatre cas).

Un seul cas est original par une localisation particulière : abcès sous-cutané de siège sus-scapulaire, mais très probablement il existait une localisation osseuse primitive.

Il faut souligner dans cette association cryptococcose/sarcoïdose, *la fréquence des localisations osseuses* par rapport à l'ensemble des Cryptococcoses ; neuf cas sur ving-deux s'accompa-

gnent d'une localisation osseuse, alors que parmi les cinq cent six cas colligés, les trente-deux atteintes osseuses, ne représentent que 6,5 % des cas.

La fréquence importante des méningo-encéphalites et atteintes du système nerveux central, treize cas sur vingt-deux, est comparable à leur répartition par rapport à l'ensemble des Cryptococcoses : trois cent trente et un sur cinq cent six cas soit 65 %.

SARCOïDOSE		CRYPTOCOCCOSE						
		Syst. nerv.	OS	Paroi	Syst. nerv. + Os.	Rein	Dissé-minée	Peau Pou-mons
Médiastino pulmonaire	12	2	6		1	1	2	
Ganglions Rate - Foie	6	2	1		1		1	1
Disséminés	2	1					1	
?	3	2		1				
Totaux	23	7	6	1	2	1	4	1

Tableau n° 4 bis
(Notre observation y est incluse)

Le tableau n° 4 bis fait apparaître la prédominance des formes médiastino-pulmonaires de la sarcoïdose, lesquelles s'associent avec une curieuse fréquence aux Cryptococcoses osseuses.

Par rapport aux données de la littérature notre observation apparaît exemplaire :

— Quatre ans séparent la reconnaissance de la sarcoïdose de l'éclosion de la Cryptococcose.

— Il s'agit d'une localisation osseuse et unique.

— La Corticothéraphie a été prolongée. Lors de la première manifestation de la Cryptococcose en 1962, la corticothérapie avait été reprise depuis dix-huit mois. La récidive de la sarcoïdose a fait reprendre la corticothérapie durant dix-huit mois encore.

L'abcès cryptococcique est survenu moins d'un an après l'arrêt des corticoïdes, ce qui peu fort bien se concevoir compte tenu de l'habituelle chronicité de la maladie.

On ne peut cependant affirmer qu'il existe une relation formelle entre le traitement corticoïde et l'éclosion de la Cryptococcose.

CHAPITRE CINQUIEME

La Cryptococcose proprement dite

I. — CRYPTOCOCCOSE EXPERIMENTALE

II. — ORIGINE DE L'INFESTATION

III. — PORTE D'ENTREE

IV. — VOIES DE DISSEMINATION

V. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

VI. — MANIFESTATIONS CLINIQUES

1. SYSTEME NERVEUX CENTRAL
2. APPAREIL BRONCHO-PULMONAIRE
3. AUTRES ATTEINTES

VII. — DIAGNOSTIC

I. — CRYPTOCOCCOSE EXPERIMENTALE

La cryptococcose expérimentale a été longuement étudiée par de nombreux auteurs.

Nous ne rappellerons ici que quelques travaux parmi les plus significatifs, notamment ceux de Drouhet et Segretain dès 1947 et 1950 (104) au Laboratoire de Mycologie de l'Institut Pasteur.

Ces auteurs ont inoculé des souris par voie intra-veineuse, intracérébrale ou intrapéritonéale avec soit du liquide céphalo-rachidien, soit une suspension de culture. L'animal s'avère être particulièrement sensible à la levure, la mort survenant dans un délai de cinq à vingt-et-un jours. Le cobaye ne meurt qu'en quarante-cinq jours. Le lapin ne répond pas toujours à l'inoculation intraveineuse.

Drouhet et Segretain ont aussi étudié l'anatomo-pathologie des lésions et se sont assurés des voies de dissémination : la voie sanguine est certaine, toutes les hémocultures ont été positives ; la voie lympathique est probable, certains ganglions étant envahis.

En 1957, Levine et Zimmerman (197), reproduisent toujours chez la souris, la maladie expérimentale et concluent ainsi à leurs travaux : « La prédilection de l'affection pour le système nerveux central est en relation directe avec la minime réponse inflammatoire du tissu cérébral. Par ailleurs cette réponse inflammatoire à l'inoculation cutanée de *Cryptococcus neoformans* est *abolie* par la cortisone et à un moindre degré par les rayons X. Ces traitements sont suivis par une dissémination de l'affection ».

Ces mêmes auteurs en 1968 (196), étudient chez la souris encore, les modalités de la réponse inflammatoire du tissu cérébral à l'inoculation de levures vivantes ou tuées ou à l'implantation du polysaccharide capsulaire purifié. Cette étude, particulièrement précise grâce à la microscopie électronique permet de mieux comprendre la pathologie neuro-méningée de la Cryptococcose.

Bodenhoff (54 bis) en 1969 décrit la Cryptococcose chronique de la souris qui présente des analogies très nettes avec la même forme clinique de la maladie humaine.

En 1971, Salfelder (23) signale différents travaux :

— Basu Mallik qui a obtenu des lésions cryptococciques cérébrales et pulmonaires chez la souris après inoculation intranasale.

— Ritter et Larsh, qui ont reproduit chez l'animal la primo-infection pulmonaire cryptococcique.

Ainsi la cryptococcose expérimentale a-t-elle une place non négligeable dans l'étude de la Cryptococcose.

Elle a permis des études précises de *Cryptococcus neoformans :* ses caractères, sa capsule, son pouvoir pathogène. Mais en outre, seront mieux connus, la porte d'entrée et les voies de dissémination de la maladie, les facteurs influant sur l'infection, enfin la thérapeutique.

Elle est le point de départ des connaissances modernes de la Cryptococcose chez l'homme.

II. — ORIGINE DE L'INFESTATION

Deux théories tentent d'expliquer l'origine de l'infestation : la théorie endogène et la théorie exogène.

La théorie endogène est basée sur la découverte de souches saprophytes de *Cryptococcus neoformans* chez l'homme.

Dans le cadre de l'épidémiologie, nous avons détaillé différents travaux qui font état de l'existence de la levure dans les cavités naturelles : le tube digestif, l'arbre trachéo-bronchique,

la gorge, surtout mais aussi sur la peau d'individus sains. Déjà apparaît dans ces travaux la notion, d'une part, d'exposition à la contamination, d'autre part de terrain particulier.

La théorie exogène tient compte du fait que *Cryptococcus neoformans* est avant tout un germe tellurique mais aussi qu'il peut être retrouvé dans les produits laitiers avec cependant une rare fréquence.

Ainsi se pose donc le problème de la porte d'entrée.

III. — PORTE D'ENTREE

D'origine endogène ou exogène, *Cryptococcus neoformans* semble devoir pénétrer dans l'organisme selon trois voies : aérienne, cutanée et digestive.

— *La porte d'entrée aérienne* et notamment pulmonaire, paraît être la plus logique et la plus fréquente à tous les auteurs, pour plusieurs raisons :

- *Cryptococcus neoformans* peut être présent à l'état saprophyte dans les voies aériennes ou inhalé avec des poussières.
- Il détermine des atteintes pulmonaires fréquentes : après le système nerveux central, le poumon est l'organe le plus souvent atteint ainsi que nous l'avons constaté.

Sur les cinq cent six observations : cent cinq formes pulmonaires isolées (soit 21 %) et cent vingt-trois atteintes pulmonaires dans les formes multiviscérales (soit 25 %) : donc dans 46 % des observations l'atteinte pulmonaire est manifeste.

Que la Cryptococcose soit ultérieurement pulmonaire ou méningée, de nombreux auteurs ont souligné l'existence d'une vraisemblable « primo-infection cryptococcique pulmonaire ». Ils ont décrit dans les quatre à huit semaines précédant la maladie un épisode trachéo-bronchique, pseudo-grippal avec ou sans fièvre durant plusieurs jours et spontanément résolutif. Cruickshand (94), Khan (177), Grasset (151), Katz (173), Knudson (181), Campbell (71), Procknow (255).

La porte d'entrée oto-rhino-laryngologique est vraisemblable pour Marshall (218) qui opéra une fillette d'une double mastoï-

dite avec début de méningite, la levure ayant été retrouvée dans le matériel obtenu après curetage biopsique. De la même façon, Rubin (130) décrit une sinusite purulente associée à un syndrome méningé et dans le pus de laquelle fourmillaient les levures.

Par ailleurs, Salfelder (23) fait état de rares publications (que nous n'avons pu consulter) sur des Cryptococcoses après extractions dentaires.

— *La porte d'entrée cutanée* après blessure et inoculation directe de *Cryptococcus neoformans* semble possible pour plusieurs auteurs.

Johns et Attaway (151) ont vu évoluer après coupure de rasoir, un granulome superficiel du visage qui inaugura la Cryptococcose.

Bazex et Dupré (33) ont suivi un malade qui a constitué un granulome riche en *Cryptococcus neoformans,* sur le dos de la main, au point d'inclusion d'une épine ; une Cryptococcose pulmonaire se déclara ultérieurement.

Jesenska (167) décrit une cryptococcose cutanée primaire d'évolution chronique survenue à la suite d'une blessure de la main en manipulant du charbon ; cette lésion fut le point de départ d'une septicémie mortelle à *Cryptococcus neoformans.*

Hurwich (162) observa chez une diabétique une lésion chronique cutanée en avant du sternum, survenue sur une lésion de grattage, le malade présentant un prurit intense et rebelle.

Crounse (93) décrit de façon formelle une Cryptococcose à type d'ulcères cutanés survenus sur des blessures des bras et qui évolua avec des atteintes pulmonaires et rénales.

Enfin Ruiter (274) observa chez un homme traité pendant cinq ans avec des corticoïdes, une Cryptococcose cutanée primaire, aiguë et très rapidement étendue, dont le point de départ fut aussi une blessure.

— *La porte d'entrée digestive* est sans doute possible : rappelons le travail déjà cité de Newberry (237) qui pratiqua chez vingt-huit éleveurs de pigeons des coprocultures ; vingt-cinq d'entre eux se révèlent être porteurs sains de *Cryptococcus neoformans.*

La rareté des mammites cryptococciques fait que le risque de contamination digestive par les produits laitiers frais est sans doute assez exceptionnel. Moins rare sera la contamination des produits alimentaires souillés par des poussières véhiculant la levure.

IV. — VOIES DE DISSEMINATION

— *La voie sanguine* est celle qui permet d'expliquer simplement les lésions nerveuses profondes isolées en plein tissu nerveux, lésions qui évoquent des métastases.

De même, les lésions rénales spléniques et hépatiques ne sont concevables que par une dissémination hématogène ; celle-ci est évidente dans les cinquante-sept formes disséminées dont quinze septicémies que nous avons retrouvées et très probable dans les cent vingt-huit formes à double ou triple localisations. (Tableau n° 5).

Localisations	Nombre	Pourcentage
Unique	321	63,5 %
A 2 ou 3 organes	128	23,30
Disséminées	57	11,20
		36,50 %
Total	506	100 %

Tableau n° 5

— *La voie lymphatique* est sinon prépondérante du moins fréquente, puisque cinquante sur les cinq cent six cas ont présenté une atteinte ganglionnaire. (Drouhet et Segretain, 1950), (Bodenhoff, 54 bis, 1969). Ces deux voies de propagation ont été prouvées expérimentalement comme nous l'avons vu.

— *La propagation par contiguïté* n'est pas exclue ; elle a été démontrée expérimentalement par Segretain et Drouhet en 1947. Grasset envisage une explication analogue pour expliquer les lésions de méningo-encéphalite : « L'ensemencement des espaces

sous-arachnoïdiens pourrait être le fait de l'éclatement d'un petit kyste cryptococcique, — lui-même résultant d'une inoculation par voie sanguine — qui expliquerait ensuite la prédominance des lésions méningo-encéphaliques et l'invasion des espaces de Virchow-Robin ».

V. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Un travail très considérable de Baker (23) et de ses collaborateurs sur l'anatomie pathologique des mycoses a été effectué et paru en 1971 dans un très important volume dont nous donnons les coordonnées. Dans ce livre, Salfelder a traité la Cryptococcose.

Pour Salfelder, la cause de la multiplicité et de la variété des réactions tissulaires à l'infection cryptococcique est mal connue. Mais les modalités réactionnelles doivent dépendre :

— d'une part du champignon :

- de la souche
- de sa virulence propre (capsule)
- de la quantité de levures contenues dans la dose infectante,
- de la vitesse de multiplication.

— d'autre part de la résistance de l'hôte et de ses réactions allergiques.

Technique de mise en évidence de Cryptococcus neoformans

La coloration est nécessaire pour l'étude des coupes histologiques faites à partir d'échantillons biopsiques, opératoires ou nécropsiques.

On peut utiliser :

— l'hématoxyline-éosine qui donne une coloration bleu violette de la cellule et rose clair de la capsule ;

— le P.A.S. (l'acide periodique fuschine de Schiff) qui, par la technique d'Hotchkiss Mac Manus, donne une coloration rose violacée de la cellule et rose pâle de la capsule ;

— le Muci-carmin de MAYER qui se fixe sur les polyosides capsulaires et les colore en rouge-rosé ;

— le bleu Alcyan qui colore en bleu les substances muqueuses.

— la non-coloration par le Lugol permet de différencier le cryptocoque des corps amyloïdes de la substance nerveuse.

L'ensemble des auteurs s'accordent à reconnaître que *Cryptococcus neoformans* est dans l'ensemble facile à reconnaître.

Parmi les histiocytes, plasmocytes, lymphocytes et quelques cellules géantes, les cryptocoques apparaissent nettement colorés en rose vif par l'éosine. Leur taille variable et leur structure, permettent de les différencier facilement des hématies dès la coloration de routine. (Trichrome safran de P. MASSON).

Dans les pseudo-kystes, en particulier cérébraux, réalisés par la prolifération des levures, il n'existe qu'une très faible réaction tissulaire et le parasite est immédiatement visible.

De même, lorsqu'il réalise une pseudo-tumeur dans un organe, au milieu d'un réseau réticulinique, le Cryptocoque apparaît comme une levure bien arrondie, bourgeonnante parfois, entourée d'une capsule épaisse, éosinophile, faiblement P.A.S. positive et fortement mucicarminophile.

Le diagnostic est beaucoup plus délicat lorsque la levure se présente avec une taille réduite, d'un diamètre total de 2,5 à 5 µ, la capsule mesurant alors de 0,5 à 1 µ (alors que le diamètre total habituel est de 6 à 20 µ). La réaction inflammatoire est alors très accusée sous forme d'un granulome histiocytaire et plasmodial, creusé de zones de nécrose et découpé en lobules par de la fibrose.

Aussi, certains auteurs ont-ils proposé des colorations différentielles en associant, comme le réalisent DESTOMBES et NAZIMOFF (100), le P.A.S. l'imprégnation argentique et le muci-carmin de MAYER.

Ceci permet de mettre en évidence la paroi propre de la levure qui devient noire ou gris foncé, de colorer la capsule muqueuse en rose vif par le muci-carmin. Ces auteurs affirment avoir obtenu avec l'imprégnation argentique lente (méthode de Biechowsky-Perdreau) ou la méthode rapide de Wilder, des résultats particulièrement convaincants.

Modalités des réactions tissulaires

Quel que soit le tissu envahi, deux aspects sont caractéristiques de cette mycose : *l'aspect gélatineux ou mucoïde et l'aspect granulomateux.* Ces deux aspects, pour Salfelder, pourraient chez le même malade se succéder : les lésions récentes ayant une apparence gélatineuse, les lésions anciennes étant plus souvent granulomateuses.

— *Les lésions gélatineuses* ou mucoïdes correspondent à une très faible réaction tissulaire avec, par contre, une pullulation de cellules fongiques.

Elles ressemblent à des tumeurs myxomateuses ou à des inflammations pseudo-membraneuses dans les muqueuses ; dans les méninges, elles peuvent être confondues avec des lésions exsudatives. Ces foyers de taille variable, sont très bien délimités dans le tissu environnant, bien qu'aucune capsule ne les entoure. Dans les tissus solides, la raréfaction du parenchyme ne semble pas due à l'action histolytique de la levure, mais à l'accumulation des cellules fongiques et des substances capsulaires extra-cellulaires ; par compression, elles entraîneraient la lente atrophie du parenchyme.

— *Les lésions granulomateuses* réalisent des nodules ou des pseudo-tumeurs. La réaction tissulaire est ici importante et les cellules fongiques sont moins nombreuses et de taille souvent plus réduite.

A l'extrême, la difficulté d'identification des Cryptocoques ou leur absence peut en imposer pour une sarcoïdose, un granulome hodgkinien ou une leucose.

• Ainsi Nichols (238) et Shields (292) ont décrit chacun une Cryptococcose méningée associée à des lésions ganglionnaires typiques de sarcoïdose, d'autres ganglions étant par ailleurs envahis par *Cryptococcus neoformans.* Ces auteurs ont posé le problème de l'authenticité de l'association avec une sarcoïdose, sans pouvoir le résoudre.

• Symmers (309) décrit une Cryptococcose disséminée avec des lésions ganglionnaires typiques de la maladie de Hodgkin, où parfois des levures ont été identifiées formellement. L'auteur pose aussi le problème de l'authenticité de la lymphogranulomatose maligne secondairement infectée par *Cryptococcus neoformans.*

• Enfin Zelman (347) décrit une Cryptococcose disséminée d'évolution fatale qui, cliniquement, simula une leucémie granulocytaire dont on ne retrouva aucune trace à l'autopsie. Par contre au début de la maladie, l'examen de la moelle sternale avait mis en évidence une hyperplasie granulocytaire avec une prédominance de myélocytes et quelques formes blastiques.

En fait, le plus souvent, on retrouve dans le granulome cryptococcique des macrophages, des histiocytes et des cellules géantes ou des cellules épithélioïdes, réalisant ainsi *un aspect tuberculoïde.*

— En dehors de ces deux types fondamentaux de réaction à l'invasion cryptococcique, les Cryptocoques sont susceptibles de donner beaucoup plus rarement d'autres aspects.

• La forme septicémique ou fongémie se traduit par l'apparition en grand nombre de levures dans le sang et tous les viscères. Elle est rare puisque nous n'avons retrouvé que quinze septicémies authentiques, sur les cinq cent six cas soit 2,9 %.

• Les lésions nécrotiques avec disparition des tissus et formations de cavités sont aussi assez rares.

• Beaucoup plus rarement encore la caséification puis la calcification sont comme la nécrose une modalité évolutive des lésions mucilagineuses ou granulomateuses. Celles-ci peuvent réaliser des « Torulomes » ou « Cryptococcomes » uniques ou multiples qui peuvent être extirpés chirurgicalement. En l'absence de dissémination, la chirurgie, dans ces cas-là, a été longtemps le seul traitement radical de la maladie.

• Enfin très exceptionnellement, des lésions guéries ou fibreuses, en voie de guérison, ont été observées.

Quelle que soit la modalité évolutive de la lésion cryptococcique (caséification puis calcification, nécrose puis abcédation et ulcération), les Cryptocoques apparaissent :

— soit extra-cellulaires libres, dans le caséum ou le pus,

— soit intra-cellulaires, dans les macrophages et les histiocytes. Dans cette éventualité la capsule semble beaucoup plus mince.

Par ailleurs SALFELDER insiste sur le fait que plusieurs de ces modalités réactionnelles peuvent coexister dans différents organes du même malade.

Modalités réactionnelles des différents organes

1°) *Au niveau du système nerveux central,* à l'examen macroscopique, les lésions peuvent être très discrètes et échapper facilement à l'observation ou, au contraire, être si caractéristiques que le diagnostic s'impose d'emblée à l'observateur averti.

Typiquement les espaces sous-arachnoïdiens sont distendus par une substance visqueuse, de consistance gélatineuse ; cet enduit peut n'exister que dans certaines régions, par plaques ; les membranes sont épaissies, sans transparence, adhérentes au cortex, surtout dans les formes chroniques. Il s'agit donc dans la majorité des cas, d'une leptoméningite diffuse ou localisée.

Plus rarement, l'atteinte encéphalique est réalisée par de petits kystes affleurant à la surface du cortex et des collections gélatineuses sont retrouvées à la coupe dans la profondeur du tissu cérébral.

Les cryptococcomes isolés intra-ventriculaires ou corticaux sont exceptionnels.

A l'examen microscopique, il s'agit de foyers mucoïdes avec une *très pauvre réaction cellulaire* mais toutefois des lymphocytes assez nombreux ; si les macrophages sont en grand nombre, il y a très peu de levures.

GRASSET (151) en 1955 et SALFELDER (23) en 1971 ont très soigneusement étudié les différents aspects des lésions méningo-encéphaliques.

2°) *Au niveau des poumons,* tous les types de réactions peuvent s'observer.

Les pseudo-kystes gélatineux réalisés par l'accumulation de nombreuses levures semblent les plus fréquents.

Les lésions granulomateuses, sous forme de masses grisâtres peuvent être confondues avec du tissu tumoral ou un granulome de toute autre origine, tuberculeuse surtout.

Dans la maladie disséminée, les poumons peuvent être atteints d'une manière diffuse avec de multiples foyers presque toujours de type gélatineux, ou des granulations miliaires toujours d'aspect mucoïde.

Les foyers étendus de type pneumonique sont presque toujours de type gélatineux, et rarement granulomateux.

Les masses solitaires (torulomes ou cryptococcomes) dont la taille varie de 1 à 7 cm de diamètre, peuvent être gélatineuses ou granulomateuses et traitées chirurgicalement ; seule l'anatomopathologie permet alors le diagnostic précis.

La caséification et l'excavation par rupture des parois alvéolaires sont très rares, ainsi que la fibrose périphérique du foyer fongique.

Les réactions pleurales ne sont pas aussi rares que l'on a pu le croire (douze cas).

3°) *Les lésions de l'appareil spléno-ganglionnaire* sont fréquentes mais non la règle ;

Dans les atteintes pulmonaires, des adénopathies hilaires ont été signalées.

Dans ces lésions on découvre des cellules géantes très dispersées ou accumulées par plages et contenant des levures ; des zones nécrotiques entourées d'une réaction fibreuse intense, ne s'observent que rarement, contrairement à l'histoplasmose ganglionnaire.

4°) *Au niveau des reins,* les Cryptocoques peuvent être vus dans les capillaires glomérulaires et moins souvent dans la lumière des tubes urinifères. Les lésions rénales granulomateuses s'organisent en petits foyers dispersés.

5°) *Dans les lésions osseuses,* les réactions de type granulomateux prédominent largement expliquant l'apparence tumorale que ces lésions ont souvent cliniquement. Les articulations sont rarement atteintes. Des réactions périostées n'ont jamais été

décrites. De petits granulomes cryptococciques ont été observés souvent dans la moelle osseuse, lors de la maladie disséminée. Cette prédominance des réactions granulomateuses explique peut-être que les foyers cryptococciques osseux sont le plus souvent bien limités et que le curetage chirurgical peut réaliser un mode de traitement radical de la maladie dans la mesure où celle-ci est strictement localisée.

6°) *Les lésions cutanéo-muqueuses* de type mucoïde réalisent des papules, pustules ou nodules acnéiformes dont l'ulcération permet facilement un diagnostic bactériologique par mise en culture des sécrétions. Elles peuvent aussi évoquer cliniquement un myxome ou un lipome.

Les lésions de type granulomateux réalisent des nodules ou une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse ; ce dernier aspect est cependant beaucoup plus rare que dans d'autres mycoses (telles la blastomycose nord-américaine, la coccidioïdomycose, la chromoblastomycose).

7°) *Les lésions ophtalmiques* de la Cryptococcose peuvent survenir par extension directe d'origine méningée ou par voie hématogène. (*Cryptococcus neoformans* peut infecter l'orbite, les paupières, la cornée, le nerf optique et le globe oculaire proprement dit).

Il peut ainsi déterminer ulcères cornéens et kératite bulleuse, décollement exsudatif de la rétine ou par granulome, mais aussi provoquer des zones de dégénérescence, des hémorragies punctiformes, et œdèmes de la rétine, une chorio-rétinite granulomateuse ou nécrotique (Francois, 132).

8°) *Le système cardio-vasculaire* peut être aussi atteint mais rarement : le myocarde peut être le siège de granulomes (Jones, 169) avec ou sans péricardite séreuse cryptococcique, (Duvall, 119). Ces granulomes peuvent réaliser des lésions végétantes endocardiques (Lombardo, 205) ou disséquer une paroi artérielle et former un anévrysme (Rigdon, 268).

9°) *Les glandes surrénales* peuvent être les sièges de granulomes particulièrement destructeurs du parenchyme (Rigdon, 268).

10°) *Le foie* peut réagir à l'infection cryptococcique par un granulome inflammatoire non nécrosant, diffus (Wilkins, 337) ou

localisé sous forme de nodules (Procknow, 255) les deux se traduisant par un syndrome hépatitique d'évolution subaiguë ou suraiguë.

11°) *L'appareil digestif*, les autres glandes endocrines, l'appareil génital ne sont atteints que dans les formes à très grande dissémination et n'ont pas d'aspect anatomo-pathologique particulier.

VI. — MANIFESTATIONS CLINIQUES

Drouhet considère que la cryptococcose est une « maladie générale » à l'instar de la tuberculose, même dans ses formes apparemment univiscérales les plus limitées.

Il s'agit là, de l'expression la plus habituelle de la maladie, mais elle peut déterminer des atteintes multiples parfois patentes cliniquement, parfois découvertes seulement à l'autopsie.

Fréquence des différentes localisations

On est surpris par la diversité et le nombre des organes susceptibles d'être envahis par *Cryptococcus neoformans*. Un tableau (n° 6) donne une idée de la fréquence relative des différentes atteintes viscérales rapportée au nombre total des cas.

L'atteinte du système nerveux central ne représente ici que 65 % des cas ; ce pourcentage est sensiblement inférieur à celui donné par Alajouanine et Grasset (6) en 1957 sur 350 observations et qui est de 80 %.

Notre pourcentage est sans doute légèrement inférieur à la réalité car un certain nombre d'observations colligées n'ont pas de compte rendu autopsique. Celui-ci aurait pu rendre compte de certaines atteintes méningo-encéphaliques infra-cliniques dans les formes multiviscérales.

Par ailleurs il faut souligner la fréquence des localisations broncho-pulmonaires (46 % des cas colligés) mais la cryptococcose peut atteindre pour ainsi dire tous les organes.

Peu de caractères généraux relient entre elles les différents aspects cliniques.

FREQUENCE RELATIVE DES DIFFERENTES ATTEINTES VISCERALES

Tableau n° 6

Organe atteint	Formes univiscérales (321 cas)		Formes multivis-cérales (2)	Formes dissé-minées (3)	Totalisation des localisations	
	Nombre	Pour-centages (1)			Nombre	Pour-centage
Système nerveux central	188	37 %	96	47	331	65 %
Bronches Poumons	105	21 %	85	38	228	46 %
Reins	2	0,5 %	19	39	60	12 %
Adénopathies Rate	3	0,6 %	14	33	50	10 %
Peau Muqueuses	6	1,2 %	29	12	47	9 %
OS	15	3 %	24	7	46	9 %
Surrénales			3	22	25	5 %
Foie			3	17	20	4 %
Cœur Vaisseaux	1	0,2 %	4	5	10	2 %
Moelle osseuse				5	5	1 %
Pancréas				2	2	0,4 %
Prostate	1	0,2 %	1		2	0,4 %

(1) Pourcentage des atteintes isolées par rapport aux 506 cas.
(2) Formes multiviscérales : 2 à 3 organes atteints.
(3) Formes disséminées : dissémination confirmée à l'autopsie, plus de 3 organes atteints.

Il faut cependant opposer :

— les *formes localisées,* souvent bien tolérées sur le plan clinique habituellement apyrétiques, sans modification de la formule numération ni même de la vitesse de sédimentation globulaire.

— *les formes diffuses, généralisées,* véritablement septicémiques alors fébriles et graves quant à l'atteinte de l'état général.

Dans ces cas certains auteurs ont souligné une accélération de la vitesse de sédimentation, une polynucléose ou une lymphocytose.

Cette opposition est cependant trop tranchée car il est des formes chroniques, au très long cours, s'accompagnant d'une altération marquée de l'état général, cachectisantes et simulant une tuberculose ou un cancer très évolués.

L'évolution de ces formes prolongées peut se faire d'ailleurs vers une dissémination gravissime.

Nous allons d'abord insister sur les formes neuro-méningées et pulmonaires avant d'envisager certains cas particuliers, dont les formes disséminées.

1. LA CRYTOCOCCOSE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Peu de choses sont à rajouter à la remarquable description de Grasset (151) en 1955 dans sa thèse, inspirée par Alajouanine et d'ailleurs résumée par les deux auteurs en 1957 (6).

L'expression de la Cryptococcose neuro-méningée est multiple, mais largement comparable à la tuberculose du système nerveux central.

L'aspect clinique majeur le plus fréquent est de loin, la méningo-encéphalite. Il semble qu'on peut décrire deux phases successives :

— phase méningée et nous ne reviendrons pas sur les signes classiques de méningite,

— phase encéphalitique secondaire pouvant revêtir des modes extrêmement variés.

Cette proposition, nullement obligatoire, nous paraît en effet ressortir des observations récentes. Notre impression est que la meilleure connaissance actuelle de la maladie la fait reconnaître à un stade purement méningé. Le traitement permet alors d'éviter les localisations cérébrales.

En fait, nous n'insisterons pas sur les modalités de survenue de formes particulières : formes révélées par un ictus, troubles psychiatriques, formes masquées au cours d'atteintes disséminées (on retrouve là des analogies avec la tuberculose et on a pu parler de miliaire cryptococcique) mais nous voulons souligner l'intérêt de sa reconnaissance la plus précoce possible.

Il est des signes d'orientation non spécifiques mais qui vont permettre, surtout lors de maladies graves prédisposant à une complication mycosique, de pratiquer des recherches précises. L'étude des liquides céphalo-rachidiens montre en effet les signes suivants (Grasset, 151) :

— Pression parfois augmentée,

— Aspect clair ou louche souvent xantochromique, parfois hémorragique,

— Cytorachie élevée habituellement entre cent et cinq cents éléments mais les limites extrêmes vont de dix à mille deux cents. La formule leucocytaire montre la quasi constance de la réaction lymphocytaire.

— Sur le plan chimique : on insiste sur l'hyperalbuminorachie, l'hypoglycorachie et l'hypochlorurachie.

Il nous paraît, ici, intéressant de rappeler le travail de Atkinson (17) : chez seize malades atteints de méningite à Cryptocoques, on a suivi, en cours de traitement, le rapport de la distribution, à jeun, du glucose entre le sang et le liquide céphalo-rachidien. L'amélioration clinique va de pair avec une augmentation de ce rapport tendant vers les limites normales. La chute de ce rapport est associée soit à une progression de la méningite, soit à l'apparition d'une arachnoïdite chimique faisant suite à l'administration intra-rachidienne d'amphotéricine B.

Ainsi, toutes les modifications sont les mêmes que celles de la méningite tuberculeuse et les réactions témoignant de l'élévation

du taux des globulines, la perturbation de réactions colloïdales (or, benjoin), la négativité de la réaction de Bordet-Wasserman, ne permettent en aucun cas de différencier les deux affections. La confusion vient, de plus, des localisations pulmonaires possibles au cours des deux maladies.

Dans la littérature, nous avons relevé : 331 observations avec localisations méningées ; dans 199 observations, les modifications du liquide céphalo-rachidien ne sont pas précisées.

Dans les 132 cas restants nous n'avons tenu compte que des observations comportant explicitement au moins 2 des 3 paramètres suivants :

- Albuminorachie,
- Glycorachie,
- Cytorachie,

8 observations sont ainsi éliminées.

— Dans 74 cas : la perturbation du liquide est « typique » :

- hyperalbuminorachie,
- hypoglycorachie,
- hyperlymphocytose.

— 23 observations ont deux paramètres perturbés dans le sens habituel, le troisième étant soit normal, soit pathologique mais différemment (réaction polynucléaire par exemple).

— 27 observations comportent seulement deux des trois paramètres. Ces deux paramètres sont toujours perturbés. L'absence du troisième (dans deux cas, l'albuminorachie, dans 12 cas, la glycorachie et dans 13 cas la cytorachie) ne permet donc qu'une analyse incomplète.

C'est donc de parti pris qu'il faut, devant ces tableaux, rechercher l'existence d'une levure soit à l'examen direct, soit à la culture, soit par l'inoculation à la souris éventuellement.

La découverte de *Cryptococcus neoformans* constitue le seul *signe de certitude.*

A côté de cette grande forme méningo-encéphalitique, deux formes méritent d'être soulignées.

Il est des formes avec *hypertension intra-crânienne* (cf. tableau n° 7).

Plus intéressantes sont les formes neurologiques *focales* (Grasset, Drouhet) : vingt et un cas. C'est sous le masque d'une tumeur cérébrale ou d'une compression médullaire que se révèle le torulome. Le diagnostic n'étant posé le plus souvent qu'après l'exérèse chirurgicale (cf. tableau n° 8).

Ces formes focales correspondent à des lésions anatomiques variables, granulomes ou pseudo-kystes et même véritable abcès (Rao, 259), intéressant les hémisphères cérébraux, le cervelet ou la moelle et qui se traduisent cliniquement par une symptomatologie en foyer.

Le risque de méningo-encéphalite à partir du foyer cryptococcique est élevé : douze cas sur vingt et un, la mortalité de ces formes étant particulièrement importante : onze décès sur les vingt cas dont l'évolution est précisée.

Parmi les évolutions favorables (huit cas) quatre malades ont gardé des séquelles neurologiques.

2. LA CRYTOCOCCOSE PULMONAIRE

Les signes d'appel de la Cryptococcose pulmonaire sont variables. Ils ne sont en aucun cas spécifiques, qu'il s'agisse de toux, d'expectoration variable parfois hémoptoïque ou de douleurs thoraciques.

On dénombre même dans la littérature, vingt cas de Cryptococcose pulmonaire découverts à l'examen systématique (dix nodules ou torulomes et deux masses tumorales étendues, huit infiltrats).

Les signes radiologiques sont multiples et résumés dans le tableau n° 9.

Tableau n° 7

Réf.	Auteur	Forme clinique	TRAITEMENT		Diagnostic	Evolution
			Médical	Chirurgical		
232	MOSBERG	M.E.	Alcalinisation		LCR	Décès 7 mois
88	COOK	M.E. Pleuro-Plumonaire			Post-mortem	Décès 2 mois
286	SEABURY	M.E.	Am. B	Drainage continu	LCR	Décès 1 mois
219 bis	MARTIN	M.E.	Am. B 3 ans	Ventriculostomie drain	LCR	3 rechutes Evolution ?
117	DURANT	M.E. Pulmonaire	Sulfadiazine Actidione		LCR	Décès 2 mois
24	BARBEAU	M.E. chronique Cutanée Pulmonaire	Am. B	Valve de Spitz	LCR	Stationnaire 2 ans après début
192	LEHRER	M.E. Pulmonaire	Am. B très faible dose	Réservoir Omaya	LCR	Décès par Cryptococcose Pulmonaire

Abréviations utilisées pour les tableaux n° 7 et n° 8 :

— M.E. = Meningo-encéphalite
— Am. B = Amphotéricine B
— LCR = Liquide Céphalo-rachidien
— T.C. = Tumeur cérébrale

Tableau n° 8

Réf.	Auteur	Forme clinique	TRAITEMENT		Diagnostic	Evolution
			Médical	Chirurgical		
204	LIU	Tumeur calcifiée Lobe frontal		Exérèse	Post-opératoire	Bien (1 an après)
81	CLIFFORD	Torulome cérébral Méningite Torulome pulmonaire			Post-mortem	Décès
49	BIDDLE	Kyste cérébral	Am. B	Exérèse	Post-opératoire	Bien mais séquelles Paralysie flasque
140	GANTZ	M.E. et Torulome intraventriculaire			LCR	Atrophie optique Décès (1 an)
215	MANGANIELLO	T.C. intraventriculaire puis M.E.		Exérèse	LCR	Décès
216	MARKHAM	M.E. avec T.C. frontale osseuse pulmonaire	Actidione	Exérèse	LCR	Décès (1 an)
128	FELDMAN	M.E. + T.C. fosse postérieure	Am. B 2 cures		LCR	Bien malgré 1 rechute
27	BARRASH	T.C. puis M.E.	Am. B	Décompression	LCR	Bien Minimes séquelles fond d'œil
212	MAC GIBBON	Torulome cérébral Pulmonaire Cutanée			Post-mortem	(Hodgkin) Décès
328	WARNER	T.C.		Décompression	Post-opératoire	Décès par œdème cérébral
	ZAPPOLI	T.C. Fosse temporale		Exérèse	Post-opératoire	Décès (28 jours)
129	FIGINI	Syndrome pseudo-tumoral : M.E. chronique			LCR	2 ans d'évolution ultérieurement ?
192	LEHRER	Syndrome pseudo-tumoral : M.E.			LCR	Décès (2 mois)
172	KARIKS	T.C. multiples et M.E. T. pulmonaire			Post-mortem	Décès (6 mois)
269	RISH	Torulome cérébral Kystique (7 mois)	Am. B	Exérèse	Post-opératoire	Bien (séquelles)
175	KEALL	Syndrome tumoral Thalamus, M.E. Torulome pulmonaire			Post-mortem	Décès
96	DAVIDSON	Arachnoïdite localisée	Am. B	Exérèse	Post-opératoire	Bien (séquelles)
220	MARTIN	Granulome médullaire (Paraplégie)	Am. B	Exérèse mais Méningite 3 mois après	Post-opératoire LCR	Bien
75	CARTON	Torulome queue de cheval		Exérèse	Post-opératorre	Bien
151	GRASSET	Torulome queue de cheval opéré puis M.E.		Exérèse		Décès
259	RAO	Abcès du Cerveau		Enucléation facile		Bien 1 an après

FORMES RADIO-CLINIQUES PULMONAIRES

(en dehors des Cryptococcoses disséminées)

Tableau n° 9

Formes radio-cliniques		Nombres		Pourcentages	
Opacités circonscrites	Nodules ou Torulomes	68	104	36,5 %	55 %
	Masses tumorales	36		18,5 %	
Infiltrats	— unilatéraux	45	64	24 %	34 %
	— bilatéraux	19		10 %	
Autres formes	Pneumonies abcès Surinfections bronch Miliaires Pleurésies	22	22	11 %	
Total des manifestations pulmonaires		190	190	100 %	

Il peut s'agir d'opacités circonscrites, les auteurs parlant de nodules uniques ou mutiples ou bien ailleurs de véritables masses pseudo-tumorales. On relève dans la littérature cent quatre cas de ce type dont soixante-huit nodules et trente-six pseudo-tumeurs (diamètre > 7 cm, contours souvent imprécis).

Dans soixante-quatre observations il existe des infiltrats (quarante-cinq fois unilatéraux, dix-neuf fois bilatéraux). Ils peuvent siéger en un point quelconque du parenchyme et sont habituellement non systématisés.

Il est enfin des aspects radio-cliniques plus rares : pneumonie, surinfection bronchique, abcès (dix cas), réaction pleurale (douze cas).

En fait ces localisations sont souvent associées aux formes précédentes : d'ailleurs le fait qu'on ait retrouvé la levure dans deux cas seulement dans le liquide pleural montre bien le caractère réactionnel de ces pleurésies, à un foyer cortical.

Enfin nous n'insisterons pas sur les formes miliaires survenant essentiellement dans les grandes formes disséminées et souvent découvertes à l'autopsie. Nous avons retrouvé trente-huit formes disséminées qui s'accompagnent d'une localisation pulmonaire confirmée par la vérification anatomique.

Le diagnostic des formes pulmonaires est très difficile avec la tuberculose ou le cancer. Il repose parfois sur la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans l'expectoration, dans le liquide de broncho-aspiration, ou le liquide de tubage gastrique.

Cependant dans la majorité des cas le diagnostic, après un traitement d'épreuve, n'a pu être redressé qu'à partir des signes histologiques de la pièce opératoire.

Il nous semble intéressant de rappeler ici les publications de Steele (302) et Hatcher (154).

Sur huit cent quatre vingt-sept nodules pulmonaires isolés (chez des hommes) dont l'exérèse chirurgicale a permis l'examen histologique, Steele a trouvé :

— 316 tumeurs malignes,

— 65 hamartomes,

— 23 malformations broncho-pulmonaires et vasculaires.

— 9 tumeurs pleurales ou pariétales,

— 474 granulomes d'origine infectieuse ou parasitaire : parmi ceux-ci *cinq granulomes cryptococciques.*

C'est dire la rareté de cette atteinte.

Hatcher (1971), analyse vingt-quatre cas de Cryptococcoses pulmonaires primaires diagnostiquées entre 1952 et 1969 dans le même hôpital. Il insiste sur l'absence où la banalité des signes cliniques, sur la non-spécificité des signes radiologiques, et donc la difficulté du diagnostic pré-opératoire. Il conseille fermement la résection segmentaire ou la lobectomie ainsi que le traitement correct par l'amphotéricine B. Celui-ci éviterait la dissémination éventuelle de la maladie ou tout au moins la méningite cryptococcique dans les mois ou les années ultérieures.

Plusieurs auteurs insistent sur la vraisemblance et même la réalité de formes pulmonaires asymptomatiques qui pourraient être beaucoup plus fréquentes qu'il n'apparaît en général. Ainsi Berk (45) en 1952, Pinney (245) et Webb (331) en 1956, Kuykendall (188) en 1957, et Houk (159) en 1965, soulignent la possibilité de la primo-infection pulmonaire cryptococcique, avec un minimum de signes généraux et fonctionnels : épisode d'allure grippal avec toux, expectoration, fébricule, souvent retrouvé dans ces formes ultérieurement asymptomatiques.

Pour tous ces auteurs, la porte d'entrée pulmonaire de la maladie ne fait aucun doute, la diffusion se faisant alors ultérieurement comme dans la tuberculose en fonction de l'importance du contage ou des réactions de défense de l'individu.

3. AUTRES ATTEINTES VISCERALES

Avant d'envisager certains aspects particuliers, rappelons la fréquence de *formes disséminées* (cinquante-sept formes sur les cinq cent six cas colligés).

Elles ont en commun leur gravité, puisque un seul malade a survécu, et ceci s'explique facilement car elles sont associées à des maladies graves ou à des états morbides assez souvent.

Les signes généraux sont particulièrement graves.

Sur le plan clinique, les localisations neuro-méningées (quarante-sept cas) sont fréquentes, mais le diagnostic de dissémination viscérale n'est porté le plus souvent qu'à la vérification anatomique.

L'évolution se fait sur un mode aigu ou subaigu exceptionnellement sur un mode chronique (Wiener, 336) évoquant alors une carcinose.

Selon la fréquence des atteintes (cf. tableau n° 6, localisations de la Cryptococcose), on peut isoler :

— Les *localisations rénales* (soixante cas soit 12 %), elles s'intègrent en général dans un tableau de Cryptococcose disséminée ; l'atteinte isolée du rein est exceptionnelle (deux cas : Spivack, 299, Michalany, 222) ; l'expression clinique habituelle est de type pyélonéphritique avec parfois uroculture positive au *Cryptococcus neoformans*, en fait, bien souvent elles ne sont reconnues qu'à l'autopsie.

— Les *localisations spléno-ganglionnaires* (cinquante cas soit 10 %) elles sont aussi l'apanage des formes disséminées ; on relève cependant trois cas de formes ganglionnaires isolées décrites par Mollaret (226), Talerman (312) et Roock (270) ; ce diagnostic n'a été fait qu'après la biopsie ; il faut souligner cependant l'existence d'adénopathies médiastinales solidaires de tumeurs pulmonaires dont l'origine cryptococcique a été prouvée par l'histologie après l'exérèse.

Aussi serait-on tenté de penser que ces localisations ganglionnaires sont très habituelles, masquées le plus souvent par la localisation principale que celle-ci soit primitive ou secondaire.

— Les *localisations cutanéo-muqueuses* de la Cryptococcose (quarante-sept cas soit 9 %) réalisent des lésions acnéiformes, nodulaires, croûteuses parfois confluentes et ulcérées réalisant de véritables placards ulcéro-croûteux ; très différentes des lésions cutanées réalisées par la fistulisation d'un abcès d'origine osseuse, elles sont rarement isolées (six cas) s'intégrant là encore dans un tableau d'atteintes multiviscérales (quarante et un cas) ; elles ont été décrites en 1962 par Bazex (34), Drouhet (110), Rook (270) et Newman (236), en 1964 par Ruiter (274), en 1969 par Klokke (180) et en 1970 par Hurwich (162) et Drouhet (115).

— Dans quinze cas isolés sur les quarante-six cas (9 % de l'ensemble des observations), les *localisations osseuses* réalisent un véritable abcès cryptococcique avec ostéolyse osseuse et tendance à la fistulisation à la peau ; il s'agit alors d'un ulcère profond à bords décollés où apparaît le pus qui peut être facilement prélevé. Rappelons la curieuse fréquence des atteintes osseuses dans l'association cryptococcose-sarcoïdose.

— Parmi les multiples autres atteintes de la maladie nous ne ferons que mentionner :

- L'atteinte *surrénalienne* gravissime, au cours des formes disséminées.
- L'atteinte endocardique (Lombardo, 205), (Colmers, 86), mais aussi myocardique et péricardique (Jones, 169) ou péricardique isolée (Duvall, 119).
- La Cryptococcose *oculaire* d'origine hématogène ou méningée, pouvant atteindre indifféremment tous les éléments du globe oculaire et aboutir parfois à la fonte purulente de l'œil (Hiles, 158), ou à l'atrophie optique (Dintman, 101, Mac Gill, 212 bis).

VII. — DIAGNOSTIC

Dans les localisations neuro-méningées, la Cryptococcose, simule une méningite tuberculeuse surtout, mais aussi une méningite décapitée par les antibiotiques, une tumeur cérébrale parfois.

Dans les localisations pleuro-pulmonaires : tuberculose et cancer primitif ou secondaire sont le plus souvent évoqués, mais aussi maladies générales (Sarcoïdose, Hodgkin, etc...) et autres mycoses pulmonaires.

Qu'un abcès osseux apparemment primitif, qu'une tumeur rénale, qu'un ulcère cutané chronique, que tout autre atteinte viscérale ou même une septicémie vienne révéler la maladie, ce seront autant de problèmes irrésolus tant que la levure n'aura pas été identifiée dans les liquides biologiques ou le matériel anatomo-pathologique.

Aussi tantôt facile, parce que la mise en évidence de la levure est rapide, tantôt difficile ou impossible sans preuve mycologique ou histologique en main, la Cryptococcose ne peut constituer qu'un diagnostic d'affirmation.

En clinique quotidienne, seules des circonstances morbides particulières (Hodgkin, hémopathies malignes, cancers viscéraux, etc...) peuvent faire évoquer l'affection.

Dans les autres cas, le diagnostic ne peut être fait que par l'identification de la levure, les études sérologiques et l'histologie.

C'est ce diagnostic positif que nous résumerons en fonction des éléments décrits au chapitre III concernant l'étude mycologique de *Cryptococcus neoformans.*

Généralement, la levure peut être découverte sans grande difficulté dans les liquides biologiques :

• La présence de levures capsulées de 5 à 10 µ peut attirer l'attention surtout en présence anormale de lymphocytes. Rappelons

que l'encre de Chine est une des meilleures colorations pour mettre en évidence ces levures et les différencier des lymphocytes et des hématies grâce à leur capsule.

• *Les cultures* doivent impérativement confirmer l'examen direct. L'unanimité des mycologues et des cliniciens s'est faite sur la nécessité de les répéter surtout si l'examen direct est négatif ou si les levures y sont apparues peu nombreuses, surtout enfin dans une méningite à liquide clair, lymphocytaire et qui ne fait pas sa preuve. Les cultures en milieu de Sabouraud seront faites à la température de la pièce et à 37° C.

• *Les réactions biochimiques* doivent permettre d'identifier la souche et de la différencier des souches saprophytes de *Cryptococcus*.

• *L'inoculation à l'animal* (à la souris par voie intracérébrale, intrapéritonéale ou intraveineuse), donnera la preuve du pouvoir pathogène. Mais ceci peut être long (huit semaines) et ne pas donner toujours de bons résultats.

• *Les études sérologiques* (immunofluorescence, hémagglutination, test d'agglutination-latex, épreuves de fixation du complément) dont on a vu entre les mains de certains auteurs les résultats intéressants, devraient être pratiquées plus systématiquement.

• Dans les tissus, le *Cryptococcus neoformans* peut poser des problèmes difficiles surtout si la capsule est mince ; nous avons discuté de cette difficulté et des techniques anatomo-pathologiques au paragraphe V de ce même chapitre.

En résumé, il faut savoir et souligner que, quel que soit le moyen utilisé, la recherche des cryptocoques peut être infructueuse dans des cas ultérieurement authentifiés. Aussi est-il nécessaire, si l'on pense à une mycose, de multiplier les cultures même à partir du matériel biopsié. La culture s'est avérée en effet le meilleur moyen de diagnostic de la maladie (Kao et Schwartz, 170).

CHAPITRE SIXIEME

Evolution et traitement

I. — AMPHOTERICINE B

II. — 5 FLUORO-CYTOSINE

III. — CAS PARTICULIERS

L'évolution générale des cinq cent six cas est résumée dans le tableau n° 10.

EVOLUTION GENERALE DES 506 CAS COLLIGES

Tableau n° 10

Modalités évolutives		Nombre		Pourcentages (1)
Evolutions satisfaisantes	— Guérison complète	208	238	48 %
	— Guérison avec séquelles	30		
Décès liés à la cryptococcose	— Sans traitement ou traitement insuffisant	158	237	48 %
	— Malgré différents trait.	79		
Décès par autres causes (maladies intercurrentes, accidents, etc...)		21		4 %
Evolutions non précisées		10		
Total des observations		506		100 %

(1) Pourcentage sur les 496 cas dont l'évolution est précisée.

Le tableau n° 11 fait le détail des quatre cent soixante-quinze cas de Cryptococcoses en dehors des cas dont l'évolution n'est pas précisée et des décès par une autre cause. Il ressort déjà de ce tableau :

— La gravité de la Cryptococcose non ou mal traitée,

— L'inefficacité de la chimiothérapie (vingt-trois décès sur vingt-huit cas),

— L'efficacité de la chirurgie et surtout de l'amphotéricine B.

EVOLUTION EN FONCTION DES TRAITEMENTS DES 475 CAS DONT LES AUTEURS ONT PRECISE LES SUITES EVOLUTIVES

Tableau n° 11

Traitements	Guérisons		Décès	Totaux
	sans séquelles	avec séquelles		
Traitement nul ou insuffisant	17		158	**175**
Chimiothérapie	3	2	23	**28**
Chirurgie ou chimiothérapie	1		3	**4**
Chirurgie seule	58		8	**66**
Chirurgie et amphotéricine B	31	3	4	**38**
Amphotéricine B seule	88	21	39	**148**
Amphotéricine B et 5 F. Cytosine	4	3	1	**8**
Amphotéricine B, 5 F. cytosine, Chirurgie		1		**1**
5 Fluoro-cytosine et chirurgie	1			**1**
5 Fluoro-cytosine seule	4		1	**5**
Traitement non précisé	1			**1**
Totaux	**208**	**30**	**237**	**475**

Le nombre deux cent trente-huit évolutions favorables est sans doute inférieur à la réalité. En effet, si certains auteurs ont précisé nettement l'évolution à long terme de la maladie et affirmé ainsi la guérison, beaucoup d'autres ont donné un délai d'évolution assez court. Il est, dans ces cas, difficile de ne pas supposer que ces malades n'aient pas pu contracter ensuite une méningite cryptococcique dont on sait la gravité.

En fait une étape essentielle marque le traitement et donc l'évolution de la Cryptococcose c'est la découverte et l'utilisation de l'Amphotéricine B et de façon plus récente de la 5 Fluoro-Cytosine.

Le tableau n° 12 confirme cette importance puisque avant l'Amphotéricine B la maladie était mortelle dans 70 % des cas.

Il faut cependant noter qu'au cours de cette période la chirurgie a permis de guérir de nombreux malades (soixante-deux cas).

La chimiothérapie employée avant 1957 était constituée par des produits tels que Sulfadiazine, Actidione, Iodure de Potassium. L'inefficacité de ces différentes substances est manifeste en dehors de quelques cas très exceptionnels dont d'ailleurs on ne connaît pas l'évolution à distance.

Depuis 1957 et surtout les années 1958 à 1960, grâce à l'amphotéricine B et depuis 1970 grâce à la 5 Fluorocytosine la mortalité s'est abaissée à 20 %.

Selon les données modernes de la thérapeutique on peut donc dire qu'il existe trois sortes de traitements de la Cryptococcose, l'Amphotéricine B, la 5 Fluoro--cytosine et la chirurgie, qui peuvent d'ailleurs s'associer.

Par souci de clarté nous allons successivement étudier :

— L'Amphotéricine B,

— La 5 Fluoro-cytosine,

— Certains cas particuliers.

I. — L'AMPHOTERICINE B *

Ce traitement est maintenant bien connu et codifié et nous renvoyons le lecteur aux remarquables articles de Drouhet en 1961 (109) et en 1964 (111) ainsi qu'aux publications de Andriole (9), Sarosi (279), Drutz (116), Bennet (41) et Rhoades (280) enfin à la thèse de Sabathier (275).

---

* Nous remercions les Laboratoires Squibb pour les documents qu'ils nous ont aimablement fournis.

Nous n'en rappellerons que les grandes lignes (109).

— Sur le plan chimique il s'agit d'un antibiotique isolé à partir de *Streptomyces nodosus* par GOLD et collaborateurs et VANDEPUTTE et collaborateurs (109). C'est une substance de la famille des polyènes antifongiques à laquelle appartiennent : la nystatine et la candicidine.

— La formule brute est C_{46} H_{73} NO_{20}

— Le produit se présente sous forme de poudre jaune insoluble dans l'eau et dans l'alcool mais soluble dans le méthylformamide et le diméthylsulfoxide. Combiné à des sels biliaires comme le désoxycholate de sodium, il est soluble dans le sérum glucosé à 4 %. Sous forme de poudre sèche, l'amphotéricine B est stable à 4° C, mais en solution, son activité diminue au bout de vingt-quatre heures, on ne peut donc conserver plus d'un jour les solutions d'amphotéricine B.

— In vitro une souche de *Cryptococcus neoformans* est inhibée pendant quarante-huit heures par 0,2 µ g. d'Amphotéricine B par ml de milieu.

— Les voies d'administration :

1°) *L'administration orale* du produit chez *l'animal* même à des doses considérables n'est suivie d'aucun signe toxique.

Chez l'*homme* des doses de 2 à 16 g/jour pendant plusieurs mois n'ont donné non plus aucun signe de toxicité.

Les taux sanguins après cette administration sont très variables suivant les auteurs, mais aucun d'entre eux n'ont, dans ce cas, décelé l'amphotéricine B dans le liquide céphalo-rachidien. L'absorption intestinale du produit, si elle existe, est très minime.

2°) *La voie intra-veineuse* a permis l'utilisation avec succès de cet antibiotique combiné au desoxycholate de sodium.

• Chez *l'animal* les doses toxiques sont situées entre 3,5 et 5 mg/kg la mort survenant quarante-huit heures après l'administration.

• Chez *l'homme*, pour éviter les accidents toxiques on a préconisé l'administration de doses progressives débutant par 0,2 mg/kg en perfusion lente pendant six à huit heures dans 500 ml de glucose à 5 % ; cette dose est augmentée progressivement à 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg et enfin 1 mg par kg dose optimale que l'on répète tous les deux jours.

Les accidents toxiques survenant après l'administration intraveineuse ont été ainsi détaillés par DROUHET :

1. Frissons et fièvre,
2. Céphalées,
3. Nausées, vomissements,
4. Anorexie,
5. Douleur abdominale,
6. Rétention azotée,
7. Moelena,
8. Phlébite,
9. Gastroentérite hémorragique,
10. Hypokaliémie,
11. Purpura, convulsions ou cyanose.

L'ensemble de ces manifestations peuvent être réduites ou supprimées par l'administration préalable d'antihistaminiques, salicylés, corticoïdes par voie orale.

La toxicité rénale a été très bien étudiée par BELL et ANDRIOLE (39) en 1962 et par BUTLER et BENNET (67, 69) en 1964, mais aussi par MAC CURDY (210) en 1968 puis DOUGLAS (103) en 1969. La même année MILLER publiait un rapport très précis, sur cinquante-trois malades ainsi traités.

L'anémie induite par l'amphotéricine B fut retrouvée par BRANDRISS (59) chez trente malades et il a essayé d'expliquer le mécanisme de sa survenue.

Dans les cas que nous avons colligés, 194 malades ont eu un traitement correct par l'amphotéricine B ; 66 d'entre eux ont présenté des effets secondaires mais tous les auteurs n'ont pas signalé la tolérance du médicament.

Parmi les effets décrits nous avons relevé :

— des céphalées : 2 fois,

— des nausées ou vomissements : 9 fois,

— de la fièvre : 10 fois,

— des réactions dites d'intolérance : 8 fois ;

mais aussi :

— des convulsions : 2 fois,

— des hypotensions et chocs : 4 fois,

— des phlébites : 8 fois.

Surtout des signes de néphrotoxicité avec :

— une élévation de l'azométie : 28 fois, (avec albuminurie, voire hématurie)

— une hypokaliémie : 6 fois.

des signes hématologiques :

— une anémie : 18 fois,

— une leucopénie : 3 fois,

— une thrombocytopénie : 1 fois,

enfin des signes de toxicité hépatique : 2 fois.

Il faut dire aussi que 21 des 66 malades ont présenté plusieurs effets secondaires.

Un certain nombre d'auteurs signalent une absence totale de toxicité du médicament et une tolérance parfaite ; à ce propos, il nous faut rappeler que ce produit semble particulièrement bien toléré par les enfants en bas âge. Les effets secondaires immédiats et la toxicité parenchymateuse ne se rencontrent pour ainsi dire pas Drouhet (109), Berni (47), Mac Dodald (211).

3°) La voie intrarachidienne a été utilisée par de nombreux auteurs (quarante-huit cas).

Seabury (286) recommande l'administration de 1 mg de produit dilué dans 3 ml de liquide céphalo-rachidien, refoulé ensuite très lentement ; le rythme des injections intra-rachidiennes ne doit pas dépasser deux injections par semaine ; l'auteur préconise par ailleurs de commencer avec des doses de 0,1 mg et d'augmenter progressivement pour atteindre 1 mg sans jamais le dépasser. Il est noté après injections intra-rachidiennes quelques manifestations de toxicité neurologique immédiate (à type de douleurs et de paresthésies).

Le tableau n° 12 résume l'activité de l'amphotéricine B. Nous avons groupé en deux tableaux les malades qui n'ont jamais eu d'amphotéricine B ou très peu et les malades qui ont eu un traitement valable par cet antibiotique seul ou associé à un autre traitement (les six malades traités par 5 Fluoro-cytosine ne sont pas comptés).

EVOLUTIONS COMPARATIVES DES DEUX GROUPES DE MALADES TRAITES OU NON TRAITES PAR L'AMPHOTERICINE B

Tableau n° 12

Sans Amphotéricine B

Traitement	Guérisons	Séquelles	Décès	Totaux
Traitement nul ou insuffisant	17		158	**175**
Chirurgical	58		8	**66**
Chimiothérapie (1)	3	2	23	**28**
Chirurgie et chimiothérapie (1)	1		3	**4**
Traitement non précisé	1			**1**
Totaux	**80**	**2**	**192**	**274**
Pourcentages	29,3 %	0,7 %	70 %	100 %

(1) Chimiothérapie (antérieure à l'Amphotéricine B) : Sulfadiazine, 2-hydroxy-Stilbamine, iodure de potassium, Actidione.

Avec Amphotéricine B

Traitement	Guérisons	Séquelles	Décès	Totaux
Amphotéricine B seule	88	21	39	**148**
Amphotéricine B et Chirurgie	31	3	4	**38**
Amphotéricine B et 5-Fluoro-Cytosine	4	3	1 (très court)	**8**
Chirurgie, Amphotéricine B et 5-Fluoro-Cytosine		1		**1**
Totaux	**123**	**28**	**44**	**195**
Pourcentages	65,5 %	15 %	19,5 %	100 %

II. — 5 FLUORO-CYTOSINE *

C'est une pyrimidine fluorée douée d'une activité antifongique marquée à l'égard de *Candida albicans* et de *Cryptococcus neoformans*.

C'est une substance blanche cristalline, inodore, dont le point de fusion avec décomposition est d'environ 295° C.

Son poids moléculaire est de 129,1 et sa solubilité dans l'eau faible.

Sa formule brute est $C_4 N_3 OH_4 F$

(celle du 5 Fluoro uracile est $C_4 N_2 O_2 H_3 F$)

— In vitro, la 5 Fluoro-cytosine à la concentration de 0,4 g/ml inhibe complètement la culture d'un souche de *Cryptococcus neoformans* pendant trois jours.

— *Voie d'administration et activité.*

La voie d'administration est orale.

• Chez des *souris* inoculées par voie intraveineuse avec une suspension de culture de *Cryptococcus neoformans*, la 5 Fluoro-cytosine administrée par voie orale a permis d'obtenir les résultats suivants : 33 à 68 % des souris traitées survécurent au terme de vingt et un jours de traitement : 35 % des hémocultures ont été négatives chez les souris traitées à raison de 500 mg/kg.

---

* Nous remercions les Laboratoires ROCHE et en particulier le Dr FÉLIX, directeur du Département de la Recherche aux Laboratoires ROCHE pour les documents qu'il nous a aimablement fournis.

Toutefois, les cultures à partir du tissu cérébral sont demeurées positives chez tous les sujets traités à cette dose élevée.

En résumé la 5 Fluoro-cytosine permet une prolongation significative des souris infectées par *Cryptococcus neoformans*.

En 1964, Grundberg (in Utz, 321) fut le premier à étudier l'activité de la 5 Fluoro-cytosine vis-à-vis de la Cryptococcose expérimentale de la souris.

• Chez l'*homme*, la dose habituelle est très variable : 100 à 200 mg/kg de poids et par jour jusqu'à une dose maximum quotidienne de 6 à 9 g. La durée du traitement est fonction de la négativité des cultures à partir du liquide céphalo-rachidien ; elle peut être de trois semaines à plusieurs mois.

En 1968, Utz, Tynes et Shadomy (321) ont traité quinze Cryptococcoses avec des résultats particulièrement satisfaisants chez treize malades.

Shadomy (291) en 1969 publie une étude très précise sur l'activité in vitro de ce produit : le mode d'action exact est mal connu, l'auteur émet l'hypothèse suivante : la 5 Fluoro-cytosine agirait comme un antimétabolite.

Drouhet en 1970 (114) décrit les premiers cas de Cryptococcose traités par la 5 Fluoro-cytosine, soulignant son effet curatif et son excellente tolérance.

En 1971, Fass et Perkins (127) ont traité cinq mycoses profondes (dont quatre Cryptococcoses et une candidose) avec l'association ou la succession de l'Amphotéricine B et de la 5 Fluoro-cytosine : les résultats furent moins convaincants quant au résultat.

Les tableaux n° 13 et n° 14 résument les quinze observations de la littérature traitées par la 5 Fluoro-cytosine.

Il n'y a que deux décès, imputables d'ailleurs à la maladie associée.

Nous rappellerons l'observation de Monnier, point de départ de la thèse de Courrèges (90 bis) où la Cryptococcose n'est venue que hâter l'évolution terminale de la leucose ; l'administration de l'amphotéricine B et de la 5 Fluoro-cytosine fut très courte et donc inefficace.

Dans une observation de Mac Gill (212) la 5 Fluoro-cytosine a été associée à l'Amphotéricine B chez une femme enceinte. Peut-on imputer au traitement le décès néo-natal ?

Les malades traités uniquement par la 5 Fluoro-cytosine n'ont eu aucun phénomène d'intolérance ; les cas d'hyper-azotémie sont toujours survenus lorsque l'Amphotéricine B était associée.

Sans doute la facilité d'administration, la tolérance et les premiers résultats sont-ils en faveur de la 5 Fluoro-cytosine. Des études plus complètes et plus approfondies sont nécessaires pour avoir une notion précise de l'activité antifongique et de la toxicité réelles du produit.

ACTION DE LA 5 FLUORO-CYTOSINE

Tableau n° 13

Traitement	Guérison	Séquelles ou Chronicite	Décès	Totaux
5 F-C (1)	4	0	1	**5**
5 F-C + Chirurgie	1			**1**
5 F-C + Am. B (2)	4	3	1 (traitement très court)	**8**
5 F-C + Am. B + Chirurgie		1		**1**
Totaux	**9**	**4**	**2**	**15**

(1) 5 F-C = 5 Fluoro-Cytosine

(2) Am B = Amphotéricine B

OBSERVATIONS DES CAS TRAITES AVEC LA 5 F.-C.

Tableau n° 14

Réf.	Auteur	Formes cliniques Cryptococcoses	Association	Traitement	Tolérance	Evolution
314	TASSEL (1968)	Méningite LCR négative par 5 F.C.	L. Sarcome hypo-gamma-G.	Am. B : 3,4 g puis 5 F.C. : 2 à 9 g/j durant 50 jours	Anémie ++	Guérison mais décès par L. Sarcome
330	WATKINS (1969)	Méningite		Am. B : 0,35 g 5 F.C. : 6 à 12 g/j 43 jours	Urée +	Bien 5 mois après arrêt du traitement
212	Mac GILL (1969)	Pulmonaire Méningite		Lobectomie Am. B : 4,6 g 5 F.C. : 7 semaines (200 g par semaine)	Urée +	Inefficacité : LCR culture + Bien (1 mois après arrêt 5 F.C. mais séquelles)
		Méningite		Am. B : 0,56 g 5 F.C. : 11 semaines	Intolérance +	Inefficacité : LCR : culture +++ Bien 9 mois après arrêt 5 F.C.
		Méningite - Atrophie optique très rapide	Grossesse	Am. B : 0,5 g 5 F.C. : 2 500 g (dose totale)		Accouchement prématuré Enfant : décès néo-natal Bien (mais cécité) 3 mois arrêt 5 F.C.
114	DROUHET (1970)	Pulmonaire, Cutanée Rénale		Am. B : 1,35 g 5 F.C. : 250 g		Guérison
115	DROUHET (1970)	Pulmonaire, Cutanée		Lobectomie 5 F.C. : 2 mois		Guérison
211	Mac DONALD (1970)	M.E.		5 F.C. : 2 g/j pendant 10 semaines		Bien 1 mois après arrêt 5 F.C.
127	FASS (1971)	M.E. à rechutes ++ (4 ans) améliorée par 5 F.C.		Am. B : 26 g 5 F.C. : 3 200 g	Urée +	Chronicité LCR. culture toujours ++
		Méningite		Am. B : 2,7 g 5 F.C. : 1 200 g		Inefficace Amélioration clinique mais LCR culture +++ (Développement Résistance)
		M.E. Pulmonaire	Diabète Tuberculose	5 F.C. (car azotémie élevée)		Décès malgré 3 semaines traitement
		M.E. Nodule pulm.		5 F.C. : 4 g/j 5 F.C. : 2 g/j	Troubles visuels	Bien 1 an après arrêt 5 F.C.
161	HUGUES (1971)	M.E., cutanée	Leucose	5 F.C.		Guérison de la Cryptococcose
		M.E.	Leucose	5 F.C.		Guérison de la Cryptococcose
90 bis	COURREGES (1972)	Disséminée avec Septicémie	Leucose (Corticoïdes antimitotiques) Tuberculose	Am. B et 5 F.C. Très courts		Décès (dissémination cryptococcique à l'autopsie)

Abréviations :
M.E. = Meningo-encéphalite
Am B = Amphotéricine B
LCR = Liquide cephalo-rachidien
5 F-C = 5 Fluoro-cytosine

III. — CAS PARTICULIERS

Selon la localisation la Cryptococcose va nécessiter un traitement particulier. Il en est ainsi des formes pseudo-tumorales cérébrales ou pulmonaires qui ont été généralement opérées.

Quelques cas particuliers vont être étudiés :

— Evolution de formes les plus fréquentes neuro-méningées et pulmonaires,

— Les rechutes,

— Les associations morbides.

Les formes neuro-méningées sont particulièrement graves puisque globalement (tableau n° 15) les 2/3 des cas ont été mortels dans la littérature. Il faut souligner aussi l'évolution de certaines méningo-encéphalites souvent prolongée (tableau n° 16) et même, dans quatre cas l'évolution ayant été supérieure à dix ans, on peut parler de formes chroniques. La chirurgie a, dans les formes tumorales, put permettre certaines guérisons (cf. tableau n° 8).

L'évolution des *formes pulmonaires* est résumée sur le tableau n° 17. Dans les formes pulmonaires isolées on voit que la chirurgie a entraîné, à elle seule, la guérison des quarante-six des quarante-sept cas opérés. Dans ces formes isolées, l'évolution est favorable dans quatre vingt-sept cas et défavorable dans dix-huit cas seulement. Lorsque la localisation pulmonaire est associée à une atteinte méningée, l'évolution rejoint celle des formes méningées ou des formes diffuses (voir tableau n° 20).

Une *association morbide* (tableau n° 18) entraîne évidemment une évolution plus grave puisque dans 174 observations de Cryptococcose associée à un état morbide (et pour lesquelles l'évolution est précisée) on arrive au total de 116 décès que les auteurs imputent dans 106 cas à la Cryptococcose et dans 10 cas à la maladie initiale.

Ceci reste artificiel mais l'on peut affirmer la gravité de la Cryptococcose lorsqu'elle complique un état pathologique antérieur.

Dans trente et un cas de la littérature on note *une rechute de la Cryptococcose* (tableau n° 19). Ceci souligne encore la chronicité de la maladie. Les guérisons secondaires sont survenues sous Amphotéricine B.

EVOLUTION DES FORMES NEURO-MENINGEES

Tableau n° 15

Formes Neuro-Méningées	Nombre	Evolutions favorables	Décès
Isolées	188	85 dont 6 séquelles	103
SNC (1) + Poumons	75	27	48
SNC + Divers	21	7	14
SNC + Disséminées	47	0	47
Total	**331**	**119**	**212**

SNC = Système nerveux central.

DUREE D'EVOLUTION DES MENINGO-ENCEPHALITES

Tableau n° 16

DURÉE	NOMBRE DE CAS
⩽ 3 semaines	36
4 à 8 semaines	55
	91
9 semaines à 3 mois	48
4 à 5 mois	27
6 à 15 mois	63
2 à 3 ans	20
4 à 6 ans	9
⩾ 10 ans	4

EVOLUTION DES FORMES PULMONAIRES ISOLEES

Tableau n° 17

Formes pulmonaires isolées	Totaux	Amphotéricine B		Chirurgie		Chirurgie Amphotéricine B		Sans traitement	
		Favorable	Décès	Favorable	Décès	Favorable	Décès	Favorable	Décès
Nodules et Torulomes	**45**	2		31		5		2	5
Masses tumorales étendues	**17**	4		10		1		1	1
Infiltrats	**32**	7		5	1	2		13	4
Autres formes cliniques	**11**	3	1					1	6
Sur un total de	**105**	**16**	**1**	**46**	**1**	**8**		**17**	**16**

INFLUENCE DE L'ASSOCIATION DE MALADIES OU ETATS MORBIDES SUR L'EVOLUTION DE LA CRYTOCOCCOSE

Tableau n° 18

Evolution	Cryptococcoses isolées	Cryptococcoses associées	Totaux
Décès par cryptococcose	131	106	**237**
Guérisons totales	154	54	**208**
Séquelles ou chronicité	26	4	**30** — **238**
Décès par autres causes	11	10	**21**
Evolution non précisée	2	8	**10**
Totaux	**324**	**182**	**506**

RECHUTES DE LA CRYPTOCOCCOSE

Tableau n° 19

Evolution	Nombre	Total
Guéris ou améliorés	18	**31**
Décédés par Cryptococcose ou autres causes	12	
Evolution rechute non précisée	1	

EVOLUTION COMPARATIVE DES FORMES NEURO-MENINGEES, PULMONAIRES ET DISSEMINEES EN FONCTION DES TRAITEMENTS

Tableau n° 20

Formes cliniques	Nombre total	Total évol.	Am. B	Am. B Chirur.	Chirurgie	Am. B + 5 F.C.	5 F.C.	Chimioth	Chimioth. + Chirurgie	Sans T.
		G - D	G - D	G - D	G - D	G - D	G - D	G - D	G - D	G - D
F. Neuro-Méningées isolées	**188**	**85** - 103	**66** - 26	**6** - 2	**3** - 3	**6** - 1	**2** -	**1** - **9**	**1** - 1	- 61
F. pulmonaires isolées	**105**	**87** - 18	**16** - 1	**8** -	**46** - 1					**17** - 16
F. Neuro-méningées + Pulmonaires	**74**	**26** - 48	**9** - 2	**14** - 2	**2** - 4		**1** - 1	- 7	- 2	- 30
F. Neuro-méningées + autres local.	**21**	**7** - 14	**5** - 3	**1** -			**1** -	- 2		- 9
F. disséminées :										
— avec atteinte SNC	**47**	- 47	- 7			- 1		- 5		- 34
— sans atteinte SNC	**10**	- 10								- 10
Total récapitulatif	**445**	**205** - 240	**96** - 39	**29** - 4	**51** - 8	**6** - 2	**4** - 1	**1** - 23	**1** - 3	**17** - 160

G = Guérisons
D = Décès

Am. B = Amphotéricine B
5 F-C = 5 Fluoro-cytosine

T = Traitement
Chimioth. = Chimiothérapie

Le tableau n° 20 résume l'évolution selon le traitement et les localisations principales de la maladie. Il met en évidence la gravité des formes disséminées et à un moindre degré des formes neuro-méningées.

Il fait de plus apparaître le meilleur pronostic qui s'attache à la maladie depuis l'apparition de l'Amphotéricine B et de la 5 Fluoro-cytosine.

Nous pouvons conclure à ce chapitre Evolution et traitement :

la Cryptococcose, maladie rare, maladie grave, à l'évolution souvent longue et capricieuse, aux multiples formes cliniques, doit faire imposer au malade une surveillance régulière pendant plusieurs années. En effet, même si le traitement a été correct, le pronostic peut être incertain ; une récidive d'évolution aiguë peut emporter le malade avant même que le traitement médical ait eu le temps d'agir.

Conclusions

Notre observation concerne une association de sarcoïdose médiastino-pulmonaire prouvée par les biopsies pré-scalénique et bronchique, traitée par les corticoïdes et d'une Cryptococcose osseuse ayant nécessité une résection costale en 1962 et un traitement par l'Amphotéricine B en 1966 qui devait guérir la malade.

La Cryptococcose reste une maladie rare : cinq cent sept observations recueillies depuis 1950. En France, loin après la Candidose et l'Aspergillose elle est probablement celle que l'on risque de rencontrer le plus souvent.

C'est une maladie grave ; elle était responsable en 1966 de 22 % des décès par mycose profonde aux Etats-Unis (quatre cents cas). Avant l'Amphotéricine B, la mortalité était de 70 % et depuis, elle reste de 20 %.

Les localisations préférentielles sont méningo-encéphaliques (65 %), broncho-pulmonaires (46 %), rénales (12 %), spléno-ganglionnaires (10 %), cutanéo-muqueuses (9 %), osseuses (9 %).

Comme d'autres mycoses elle vient souvent compliquer des affections malignes d'évolution prolongée ou bien encore des maladies générales traitées par la corticothérapie au long cours ; mais avec une fréquence particulière elle peut se greffer sur la maladie de Hodgkin, moins souvent sur une sarcoïdose ou une hémopathie maligne.

Certaines associations pourraient même, sur le plan clinique orienter le diagnostic, par exemple la survenue d'une méningite lymphocytaire au cours de l'évolution d'une lymphogranulomatose maligne.

Le diagnostic ne peut être porté que par les examens de laboratoire : mise en évidence de la levure (examen direct, culture ou inoculation à la souris) dans les produits pathologiques ou les prélèvements biopsiques.

Récemment ont été mis au point des tests sérologiques (immunofluorescence, réaction de fixation du complément, hémagglutination) mais ils restent l'apanage de quelques laboratoires très spécialisés.

La gravité de la Cryptococcose justifie la mise en œuvre d'un traitement antifongique. Depuis 1957 l'amphotéricine B a permis d'améliorer largement le pronostic de l'affection mais on connaît la toxicité surtout rénale de ce produit.

L'apparition récente de la 5 Fluoro-cytosine remarquablement tolérée et d'administration plus aisée apporte l'espoir d'améliorer encore l'évolution de la Cryptococcose.

Vu le Président du Jury :
J. PLANQUES

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 6 octobre 1972.

Le Président
de l'Université Paul-Sabatier :
L. LARENG

Bibliographie

Volontairement la Bibliographie a été réduite aux publications postérieures à 1950 (sauf quelques cas particuliers). La bibliographie très complète de la période antérieure peut être trouvée dans la thèse de GRASSET (668 références).

1. ABERFELD D.C.
Cryptococcal meningoencephalitis presenting with hemiplegia of sudden onset.
J.A.M.A. 1967, **202,** 1150.

2. ACAR J.F., SICARD D.
Chimiothérapie des mycoses profondes.
Rev. Prat. 1968, **18,** 1965.

3. AITKEN G.W.E., SYMONDS E.M.
Cryptococcal meningitis with pregnancy treated with amphotericin B.
J. Obstet. Gyn. Brit. Comm. 1962, **69,** 677.

4. AJELLO L.
Occurence of Cryptococcus neoformans in soils.
Amer. J. Hyg. 1958, **67,** 72.

5. ALAJOUANINE T., HOUDART, DROUHET E.
Les formes chirurgicales spinales de la torulose : torulome de la queue de cheval.
Rev. Neurol. 1953, **88,** 153.

6. ALAJOUANINE T. et GRASSET A.
La Cryptococcose du système nerveux central.
Sem. Hôp. Paris 1957, **33,** 3575.

6 bis. ALBERT D.
Etude bioclinique des mycoses profondes au laboratoire de Microbiologie II durant 18 mois.
Thèse Méd. Toulouse 1972, n° 120.

7. ALLCOCK E.A.
Torulosis.
J. Bone Joint Surg. 1961, **43 B,** 71.

8. ANDERSON K., BEECH M.
Serologic tests for the early diagnosis of cryptococcal infections.
Med. J. Aust. 1958, **2,** 601.

9. ANDRIOLE W.T., KRAVETZ H.M.
The use of amphotericin B in man.
J.A.M.A. 1962, **180,** 269.

10. ANSEL M., THIBAUT M.
La Cryptococcose.
Gaz. Hôp. 1962, **20,** 921.

11. ANSEL D'IMEUX M.
Cryptococcose.
Encycl. Med. Chir. 1964, **A 10,** 8127.

12. ANSEL M., THIBAUT M.
Antagonismes entre levures pathogènes et certaines bactéries.
Ann. Parasit. Hum. Comp. 1967, **42,** 65.

13. APPELBAUM E., SHTOKALKO S.
Cryptococcus meningitis treated with amphotericin B.
Ann. Intern. Med. 1957, **47,** 346.

14. ARONSON S.M., ARONSON B.E.
Clinical neuropathological conference.
Dis. Nerv. Syst. 1970, **31,** 637.

15. ATKINSON J.B., DELANAY W.E .MILLER F.R.
Cryptococcus meningitis in a case of congenital hemolytic anemia.
Ann. Intern. Med. 1956, **44,** 1015.

16. ATKINSON A.J. Jr., BENNET J.E.
Experience with a new skin antigen prepared from Cryptococcus neoformans.
Amer. Rev. Res. Dis. 1968, **97,** 637.

17. ATKINSON A.J. Jr.
The cerebrospinal fluid glucose concentration. Steady state and kinetic studies in a patient with cryptococcal meningitis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1969, **99,** 59.

18. ATKINSON A.J. Jr.
Pharmacokinetics of intrathecally administered amphotericin B.
Amer Rev. Resp. Dis. 1969, **99,** 917.

19. AUGUSTIN P.
Mycoses du Système nerveux central.
Rev. Prat. 1968, **19,** 2951.

20. BACH A., FABRICANT C.
Cryptococcus neoformans : ecology and immunology .
Antonie Leevwenhoek, 1969, **35,** suppl. E. 35.

21. BAHR R.D.
Primary pulmonary cryptococcosis. A case report.
Amer. J. Roentgen. 1962, **87,** 859.

22. BAKER R.D., HAUGEN R.K.
Tissue changes and tissue diagnosis in cryptococcosis. A study of 26 cases.
Amer. J. Clin. Path. 1955, **25,** 14.

23. BAKER R.D., SALFELDER K.
The Pathologic anatomy of mycoses.
Berlin, Heidelberg, New-York, Ed. Springer Verlag 1971, page 383.

24. BARBEAU A., GAGNON J.
La torulose cérébrale.
Un. Med. Canada 1964, **93,** 1374.

25. BARDANA E.J. Jr., KAUFMAN L., BENNER E.J.
Amphotericin B and cryptococcal infection.
Arch. Intern. Med. 1968, **122,** 517.

26. BARGUES J.F., AMOURETTI M., BOGET J.C.
Diagnostic des mycoses du système nerveux central.
France Méd. 1969, **1,** 59.

27. BARRASH M.J., FORT M.
Amphotericin B therapy in torula meningitis.
Arch. Intern. Med. 1960, **106,** 271.

28. BASCANDS J., CARON J., GUEZIEC J.
A propos d'un cas de cryptococcose pulmonaire.
Méd. Trop. (Marseille) 1968, **28,** 409.

29. BATES J.H.
Pulmonary cryptococcosis : special problems in diagnosis and treatment.
Modern Treatm. 1970, **7,** 596.

30. BAUM G.L., ARTIS D.
Growth inhibition of Cryptococcus neoformans by cell free human serum.
Amer. J. Med. Sc. 1961, **241,** 613.

31. BAUM G.L., ARTIS D.
Characterisation of the growth inhibition factor for C. neoformans in human serum.
Amer. J. Med. Sc. 1963, **246,** 53.

32. BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M.
Influence du traitement par l'amphotéricine B sur un cas de Cryptococcose.
Bul. Soc. Franc. Derm. Syph. 1963, **70,** 74.

33. BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M.
Torulose cutanée et pulmonaire.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1957, **1,** 109.

34. BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M.
Cryptococcose cutanée et thoracique.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1962, **69,** 473.

35. BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M.
Cryptococcose : suites évolutives et aspects anatomiques.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1963, **70,** 298.

36. BECK A., HUTCHINGS M.W., MAKEY A.R.
Infection with Cryptococcus neoformans in man.
Lancet 1955, **1,** 535.

37. BECKER P.F.L.
Torulose, contribution à l'étude de sa pathogénie et présentation de 4 cas.
Hospital 1962, **61,** 1257.

38. BEESON P.B.
Cryptococcic meningitis of nearly sixteen years duration.
Arch. Intern. Med. 1952, **89,** 797.

39. BELL N.H., ANDRIOLE V.T., SABESIN S.H., UTZ J.P.
On the nephrotoxicity of amphotericin B in man.
Amer J. Med. 1962, **33,** 64.

40. BENNET J.E.
Evaluation of a skin-test for Cryptococcosis.
Amer. Rev. Res. Dis., 1965, **91,** 616.

41. BENNET J.E.
Susceptibility of Cryptococcus neoformans to amphotericin B.
Antimicrob. Agents chemother 1966, **6,** 405.

42. BENNET J.E.
Control for rheumatoid factor in the latex test for cryptococcosis.
Amer J. Clin. Path. 1971, **56,** 360.

43. BENNINGTON J.L.
Increased susceptibility to cryptococcosis following steroid therapy.
Dis Chest. 1964, **45,** 262.

44. BERGMAN F.
Cryptococcosis in Sweden.
Acta Neurol. Scand. 1967, **43,** 594.

45. BERK M.
Torulosis producing a solitary pulmonary lesion.
J.A.M.A. 1952, **149,** 1310.

46. BERNARD L.A., OWENS J.C.
Isolated Cryptococcosis associated with Boeck's Sarcoïd.
Arch. Intern. Med. 1960, **106,** 101.

47. BERNI M., BRIGHI W.
On a case generalized Cryptococcosis.
Minerva Pediat 1970, **22,** 837.

48. BERTRAND I., MOLLARET H.
Etude histologique d'un cas d'envahissement des centres nerveux et des viscères par « Torula histolytica ».
Rev. Neurol. 1957, **97,** 241.

49. BIDDLE A., KOENIG H.
An agent effective against cryptococcosis of the central nervous system.
Arch. Intern. Med. 1958, **102,** 801.

50. BINDSCHADLER D.D.
Serology of human cryptococcosis.
Ann. Intern. Med. 1968, **69,** 45.

51. BLACKWELL J.B.
Visceral mycotic Infections.
Med. J. Aust. 1964, **1**, 869.

52. BLOOMFIELD N.
Detection of C. neoformans antigen in body fluids by latex particle agglutination.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1963, **114**, 64.

53. BLUM W.
Cryptococcosis : a laboratory diagnosis.
Amer. J. Med. Techn. 1968, **34**, 409.

54. BOCQUET J.P.
Association maladie de Hodgkin, cryptococcose, déficit en immunoglobulines. A propos d'une observation.
Thèse Med. Paris, 1966, n° 986.

54 bis. BODENHOFF J.
Chronic cryptococcosis in the mouse.
Acta Path. Microbiol. Scandinav. 1969, **75**, 169.

55. BOLLIGER A., FINCHK E.S.
The prevalence of cryptococcosis in the koala.
Med. J. Aust. 1962, **1**, 547.

55 bis. BONMATI J.
Pulmonary Cryptococcosis.
Radiology 1956, **66,** 188.

56. BONNARD J., GUILHARD D., LEROUX J.
A propos d'un cas de torulose méningée, phase terminale d'une maladie de Hodgkin.
J. Radiol. Electrol. 1964, **45**, 591.

57. BOONE R.M.
A case of torula meningitis.
Nederl. T. Gennesk. 1969, **113,** 1430.

58. BORDERON J.C., SCHWEISGUTH O., LEMERLE J., DROUHET E.
Association cryptococcose-salmonellose chez un enfant atteint de maladie de Hodgkin.
Presse Méd. 1969, **77**, 1601.

59. BRANDRISS H.W., WOLFF S.M., MOORES R.
Anemia induced by amphotericin B
J.A.M.A. 1964, **189,** 663.

59 bis. BRANDT N.J., STURUP H.
Cryptococcal meningitis treated with amphotericin B : report of case in patient with confirmed Sarcoïdosis.
Ugeskr. Laeg. 1959, **121,** 1132.

60. BRUKS B.
Cryptococcosis of the central nervous system.
Pol. Tyg. Lek. 1970, **25,** 225.

61. BRUMPT V., MOISANT P.
Première observation de Cryptococcose neuroméningée au Cambodge.
Bull. Soc. Path. Exot. 1964, **57,** 12.

62. BRUMPT V., FONTAN R., TIA-KIM-HY
La Cryptococcose neuro-méningée au Cambodge. (Nouvelles observations. Enquête sur la source d'infection dans la nature).
Bull. Soc. Path. Exot. 1965, **58,** 59.

63. BUCKLE C., CURTIS D.R.
Therapy of human torulosis with Actidione and Contramine : A report on two cases.
Med. J. Aust. 1955, **21,** 854.

64. BULMER G.S.
Cryptococcus neoformans. I. Non encapsulated mutants.
J. Bact. 1967, **94,** 1475.

65. BULMER G.S.
Cryptococcus neoformans. II. Phagocytosis by human leucocytes.
J. Bact. 1967, **94,** 1480.

66. BULMER G.S.
Cryptococcus neoformans. III. Inhibition of phagocytosis.
J. Bact., 1968, **95,** 5.

67. BUTLER W.T., BENNET J.E., ALLING D.W.
Nephrotoxicity of amphotericin B : early and late effects in 81 patients.
Ann. Intern. Med. 1964, **61,** 175.

68. BUTLER W.T., ALLING D.W., SPICKARD A., UTZ J.P.
Diagnosis and prognosis value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis.
New Engl. J. Med. 1964, **270,** 59.

69. BUTLER W.T.
Pharmacology, toxicity and therapeutic usefulness of amphotericin B.
J.A.M.A. 1966, **195,** 371.

70. CAMERON M.E.
Ocular cryptococcosis in Australia, with a report of two further cases.
Med. J. Aust. 1970, **1,** 935.

71. CAMPBELL G.D.
Primary pulmonary cryptococcosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1966, **94,** 236.

72. CARDOSO J.P.
Identificacão de Cryptococcus neoformans de casos humanos en Minas Gerais.
Hospital 1965, **68,** 239.

73. CARNECCHIA B.H., KURTZKE J.F.
Fatal toxic reaction to amphotericin B in cryptococcal meningoencephalitis.
Ann. Intern. Med. 1960, **53,** 1027.

74. CARTER H.S., YOUNG J.L.
Note on the isolation of Cryptococcus neoformans from a sample of milk.
J. Path. Bact. 1950, **62,** 271.

75. CARTON C.A., MOUNT L.A.
Neurosurgical aspects of cryptococcosis.
J. Neurosurg. 1951, **8,** 143.

76. CARTON C.A.
Treatment of central nervous system cryptococcosis : A review and report of four cases treated with Actidione.
Ann. Intern. Med. 1952, **37,** 123.

77. CASTETS M., REY M., BOIZON H.
Cryptococcose cérébro-méningée (à propos d'un cas traité avec succès par amphotéricine B).
Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Franc. 1967, **12,** 21.

78. CAULET T.
Cryptococcose pulmonaire à propos d'un cas, valeur de l'identification ultra-structurale.
Ann. Anat. Path. (Paris) 1969, **14,** 221.

79. CHOMICKI J.
Coexistence of pulmonary tuberculosis with pulmonary meningeal cryptococcosis. A case.
Dis. Chest. 1966, **50,** 214.

80. CHOY P.P.
Right lower lobe lesion with meningitis.
Chest. 1970, **58,** 179.

81. CLIFFORD R.F., GRANT H.C., JEANES A.L.
Central nervous system torulosis in Britain.
Brain 1958, **81,** 542.

82. COHEN A.A., DAVIS
Chronic pulmonary cryptococcosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1965, **91,** 414.

83. COLLINS V.P.
Bone involment in cryptococcosis.
Amer. J. Roentgen. 1950, **63,** 102.

84. COLLINS D.N.
Cryptococcosis associated with systemic lupus erythematosus. Light and electron microscopic observations on a morphologic variant.
Arch. Pathol. 1971, **91,** 78.

85. COLLOMB H., PHILIPPE Y., CADILLON J.
Cryptococcose méningo-cérébrale.
Bull. Soc. Path. Exot. 1964, **57,** 105.

86. COLMERS M.D.
Cryptococcus neoformans : endocarditis cured by amphotericin B.
J.A.M.A. 1967, **199,** 762.

87. COODLEY E.L.
Cryptococcosis-revisted. Report of a case.
Dis. Chest. 1967, **52,** 558.

88. COOK A.W.
Cryptococcus meningitis, report of two cases.
J.A.M.A. 1951, **146,** 1105.

89. CORNISH A.L.
Isolated pulmonary cryptococcosis.
Arch. Intern. Med. 1957, **99,** 285.

90. CORPE R.F., PARR L.H.
Pulmonary torulosis complicating pulmonary tuberculosis treated by resection.
J. Thorac. Surg. 1954, **27,** 392.

90 bis. COURREGES G.
Contribution à l'étude de la Cryptococcose.
Thèse Méd. Toulouse 1972, n° 36.

91. COWEN N.J.
Cryptococcosis of bone. Case report and review of the literature.
Clin. Orthop. 1969, **66,** 174.

92. CROTTY J.M.
Cryptococcal meningitis and pregnancy.
Med. J. Aust. 1965, **1,** 184.

93. CROUNSE R.G.
Cryptococcosis : case with anusual skin lesions and favorable response to amphotericin B therapy.
Arch. Derm. 1958, **77,** 210.

94. CRUICKSHANK D.B., HARRISON G.K.
A case of pulmonary cryptococcosis.
Thorax 1952, **7,** 182.

95. DAVEY J.K.
Cryptococcosis of bone.
Cent. Afr. J. Med. 1969, **15,** 78.

96. DAVIDSON S.
Cryptococcal spinal arachnoïditis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1968, **31,** 76.

97. DAWSON D.
A test for spinal fluid alcohol in torula meningitis.
New Engl. J. Med. 1963, **269,** 1424.

97 bis. DEBRE R., LAMY M., LEBLOIS C.
Sur la torula. Etude clinique et expérimentale.
Annales Pediatrici 1947, **1,** 168.

98. DEMASSIEUX J.L., GRASSET A., MOLLARET H.
Septicémie à C. neoformans.
Presse Méd. 1963, **71,** 1297.

99. DEMOULIN-BRAHY L.
La capsule de Cryptococcus neoformans.
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 1964, **44,** 641.

100. DESTOMBES J.L., NAZIMOFF O.
Diagnostic histologique du Cryptococcus neoformans. Imprégnation argentique et mucicarmin.
Bull. Soc. Path. Exot. 1962, **55,** 1044.

101. DINTMAN P.G.
Cryptococcosis : apparent cure by use of amphotericin B.
J. Indiana Med. Ass. 1962, **55,** 317.

102. DOLAN C.T., WOODWARD M.R.
Identification of Cryptococcus species in the diagnostic laboratory.
Am. J. Clin. Path. 1971, **55,** 591.

103. DOUGLAS J.B., HEALY J.K.
Nephrotoxic effects of amphotericin B including renal tubular acidosis.
Amer. J. Med. 1969, **46,** 154.

104. DROUHET E., SEGRETAIN G.
Biologie et pouvoir pathogène de Torulopsis neoformans.
Rev. Path. Comp. Hyg. Gen. 1950, **614,** 37.

105. DROUHET E., SEGRETAIN G.
Inhibition de la migration leucocytaire in vitro par un polyoside capsulaire de Cryptococcus neoformans.
Ann. Inst. Past. 1951, **81,** 674.

106. DROUHET E., SEGRETAIN G.
Action réciproque entre phagocytes et Torulopsis neoformans.
Bull. Scien. Roumain 1952, **1,** 40.

107. DROUHET E., HIRTH L., LEBEURIER G.
Mode d'action des antibiotiques antifongiques.
Ann. Inst. Past. 1960, **98,** 469.

108. DROUHET E.
Cryptococcose cutanée, méningée et viscérale associée à une réticulose maligne.
Presse Méd. 1961, **69,** 1983.

109. DROUHET E.
Action de l'amphotéricine B dans les mycoses profondes.
Sem. Hôp. Paris 1961, **37,** 101.

110. DROUHET E., MARTIN L.
Cryptococcose cutanée et osseuse chez une diabétique âgée. Traitement par l'Amphotéricine B.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1962, **69,** 25.

111. DROUHET E.
Thérapeutique de la Cryptococcose.
Ann. Soc. Belg. Med Trop. 1964, **44,** 673.

112. DROUHET E.
Biologie générale et physiopathologie des mycoses.
Rev. Prat. 1968, **19,** 2825.

113. DROUHET E., SEGRETAIN G., MARIAT F.
Diagnostic de laboratoire des mycoses. Améliorations récentes des méthodes de diagnostic mycologique et immunologique.
Rev. Prat. 1968, **19,** 2863.

114. DROUHET E., MARTIN L.
Aspects mycologiques et cliniques de nouveaux cas de cryptococcose traités par l'Amphotéricine B et la 5 Fluorocytosine.
Bull. Soc. Franç. Myc. Méd. 1970, **16,** 1.

115. DROUHET E., DESTOMBES P., CARRIZALES D.
Cryptococcose cutanée. Confrontations histologiques et mycologiques.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1970, **77,** 735.

116. DRUTZ D.I., SPICKARD A., ROGERS D.E.
Treatment of disseminated mycotic infections.
Amer. J. Med. 1968, **45,** 405.

117. DURANT J.R., EPIFANO L.D., EYER S.W.
Pulmonary cryptococcosis : treatment with amphotericine B.
Ann. Intern. Med. 1960, **53,** 534.

117 bis. DURIE E.B., MAC DONALD L.
Cryptococcosis of bone.
J. Bone Joint Surg. 1961, **43,** 68.

118. DUTT A.K., KRISHMAN M., LIM E.J.
Broncho-pulmonary cryptococcosis.
Med. J. Malaya 1969, **24,** 74.

119. DUVALL P.C., CARBONE P.P.
Cryptococcus neoformans pericarditis associated with Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 1966, **64,** 850.

120. EDWARDS M.R., GORDON M.A., LAPA E.W.
Micromorphology of Cryptococcus neoformans.
J. Bact. 1967, **94,** 766.

121. EDWARDS W.E.
Epidemiological, clinical and therapeutic features.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1970, **33,** 415.

121 bis. EMANUEL B., CHING E., LIEBERMAN A.
Cryptococcus meningitis in a child successfully treated with amphotericin B.
J. Pediat. 1961, 59, 557.

122. EMILE J., SAIMOT G.
Cryptococcoses neuro-méningées.
Gaz. Méd. France 1970, **77,** 2639.

123. EMMONS C.W.
Isolation of Cryptococcus neoformans from soil.
J. Bact. 1951, **62,** 685.

124. EMMONS C.W.
Saprophytic sources of Cryptococcus neoformans associated with pigeon.
Amer. J. Hyg. 1955, **62,** 227.

125. EMMONS C.V.
Pathogenic yeasts.
Antonie Leevwenhock 1969, **35,** 113.

125 bis. EUZEBY J.
Les mycoses des animaux et leurs relations avec les mycoses de l'homme.
Vigot Fr. Ed. 1969, p. 239 à 248.

126. EVENSON A.E., LAMB J.W.
Slime flux of mesquite as a new saprophytic source of Cryptococcus neoformans.
J. Bact. 1964, **88,** 542.

127. FASS R.J.
5. Fluorocytosine in the treatment of Cryptococcal and candida mycoses.
Ann. Intern. Med. 1971, **74,** 535.

128. FELDMAN R.
Cryptococcosis of the central nervous system, treated with amphotericin B during pregnancy.
Southern Med. Jour. 1959, **52,** 1414.

129. FIGINI H.A.
A case of meningoencephalitis due to Cryptococcus neoformans.
Prensa Med. Arg. 1967, **54,** 2111.

130. FITZPATRICK M.L., POSER C.M.
The management of cryptococcal meningitis.
Arch. Int. Med. 1960, **106,** 261.

131. FORTUNE C.
Torulosis. Report of cases.
Med. J. Aust. 1955, **42,** 199.

132. FRANCOIS J.
Les mycoses oculaires. 1968.

133. FREY D., DURIE E.B.
Isolement du Cryptococcus neoformans du sol de Nouvelle-Guinée et des fientes des pigeons à Sidney. (Nouvelles-Galles du Sud).
Med. J. Aust. 1964, **51,** 947.

134. FREYCON F.
Cryptococcose méningée et cutanée.
Soc. Franç. Péd. Réunion de Lyon, nov. **1966.**

135. FROIO G.F., BAILEY
Pulmonary cryptococcosis : report of a case with surgical cure.
Dis. Chest. 1949, **16,** 354.

136. GADEBUSCH H.H.
Passive immunization against C. neoformans.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1958, **98,** 611.

137. GADEBUSCH H.H.
Active immunisation against C. neoformans.
J. Infect. Dis. 1958, **102,** 219.

138. GADEBUSCH H.H.
Natural host resistance to infection with Cryptococcus neoformans. IV. The effect of some cationic proteins on the experimental disease.
J. Infect. Dis. 1966, **116,** 551.

139. GADEBUSCH H.H.
Natural host resistance to infection with Cryptococcus neoformans. V. The influence of cationic tissue proteins upon phagocytosis and on circulating antibody synthesis.
J. Inf. Dis. 1966, **116,** 566.

140. GANTZ J.A., WUETZEL J.A., KELLER L.B.
Cryptococcal meningitis treated with amphotericin B.
Arch. Int. Med. 1958, **120,** 795.

141. GARCIN R., GRUNER J., VALMAS T.
Sur un cas de mycose vertébrale et épidurale ayant simulé une tuberculose vertébrale postérieure.
Sem. Hôp. Paris 1957, **33,** 2281.

142. GEANEY B.
Torulosis in Queensland : report of fourteen cases.
Med. J. Aust. 1956, **2,** 378.

143. GERACI J.E.
Focal pulmonary cryptococcosis evaluation of necessity of ampho tericin B therapy.
Mayo Clinic Proc. 1965, **40,** 552.

144. GIORGIL D., PUPO P.P.
Treatment of Cryptococcosis of central nervous system with amphotericin B.
Arqu. Neuro-Psiq. 1959, **17,** 4.

145. GOLDSTEIN E., RAMBO F.
Cryptococcal infection following steroïd therapy.
Ann. Intern. Med. 1962, **56,** 114.

146. GOODMANN H.L.
Cryptococcosis associated with Hodgkin's Disease.
New-York J. Med. 1956, **56,** 1493.

147. GORDON M.A., VEDDER DK.
Serologic tests in diagnosis and prognosis of cryptococcosis.
J.A.M.A. 1966, **197,** 961.

148. GORDON M.A., LAPA E.
Charcoal particle agglutination test for detection of antibody to Cryptococcus neoformans.
Am. J. Clin. Path. 1971, **76,** 354.

149. GOREN M.B.
Immunofluorescence studies of reactions at the cryptococcal capsule.
J. Infect. Dis. 1968, **118,** 215.

150. GOSLING H.R.
Skeletal cryptococcosis. Report of a case and review of literature.
J. Bone Joint Surg. 1956, **38 A,** 660.

151. GRASSET A.F.
La cryptococcose du système nerveux central.
Thèse Méd. Paris 1955, n° 920.

152. GREENING R.R., MELVILLE L.
Roentgen findings on torulosis : four cases.
Radiology 1947, **48,** 381.

153. HARRIS T.R., BLUMENFELD H.B., CRUTHIRDS T.P.
Coexisting sarcoïdosis and cryptococcosis.
Arch. Int. Med. 1965, **115,** 637.

154. HATCHER C.P.
Primary pulmonary cryptococcosis.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1971, **61,** 39.

155. HAUGEN R.K., BAKER R.D.
The pulmonary lesions in cryptococcosis with special reference to subpleural nodules.
Amer. J. Clin. Path. 1954, **24,** 1381.

156. HAWKINS J.B.
Cavitary pulmonary cryptococcosis.
Amer. Rev. Res. Dis. 1961, **84,** 579.

157. HELLER S., Mc LEAN R.A., CAMPBELL C.G.
A case of coexistent non meningitic cryptococcosis and Boeck's sarcoïd.
Amer. J. Med. 1957, **22,** 986.

158. HILES D.A., FONT R.L.
Bilateral intraocular cryptococcosis with unilateral spontaneous regression : report of a case and review of the literature.
Amer. J. Opht. 1968, **65,** 98.

159. HOUK V.H., MOSER K.M.
Pulmonary cryptococcosis. Must all receive Amphotericin B ?
Ann. Int. Med. 1965, **63,** 583.

160. HUANG C.T., WONG P.C.
Cryptococcal meningitis in Hong-Kong.
J. Clin. Path. 1963, **26,** 464.

161. HUGHES W.T.
Leukemia monitoring with fungal bone marrow cultures.
J.A.M.A. 1971, **218,** 441.

162. HURWICH B.J., DOMONKOS A.N.
Primary cutaneous cryptococcosis. Sero-immunologic and fluorescent antibody studies.
New-York J. Med. 1970, **70,** 1075.

163. IGEL H.J., BOLANDE R.P.
Humoral defense mechanisms in cryptococcosis substances in normal human serum, saliva and cerebrospinal fluid affecting the growth of C. neoformans.
J. Infect. Dis. 1966, **116,** 75.

164. JAMBON J., BERTRAND L., RIOUX J.
Cryptococcose pleuro-pulmonaire et méningo-encéphalitique, complication d'une ostéomyélosclérose.
Montpellier Méd. 1963, **64,** 9.

165. JANSSENS J., BEETSTRA A.
Torulose bei einer schwangeren Frau.
Geburtsh. Frauenh. 1959, **19,** 892.

166. JENNINGS A., BENNET J.E., YOUNG V.
Identification of Cryptococcus neoformans in a routine clinical laboratory.
Mycopathologia 1968, **35,** 256.

167. JESENSKA Z.
Mycological study of a strain of Cryptococcus neoformans isolated from a patient with primary cryptococcosis of a skin.
Cesk. Epidem. 1969, **18,** 118.

168. JESSE C.H.
Cryptococcus neoformans infection of bone. Report of a case.
Bone Joint Surg. 1947, **29,** 810.

169. JONES I., NASSAU E., SMITH P.
Cryptococcosis of heart.
Brit. Heart. J. 1965, **27,** 462.

170. KAO C.J., SCHWARTZ J.
Isolation of Cryptococcus neoformans from pigeon nests.
Am. J. Clin. Path. 1957, **27,** 652.

171. KAPICA L.
Improvement in laboratory diagnosis of pulmonary cryptococcosis.
Canad. Med. Ass. J. 1969, **101,** 47.

172. KARIKS J.
Cryptococcosis : solitary pulmonary and multiple cerebral tumours.
Med. J. Aust. 1967, **54,** 651.

173. KATZ R.I., BIRNBAUM H., ECKMANN B.H.
Treatment by resection of pulmonary cryptococcosis, associated with meningitis.
Amer. Rev. Res. Dis., 1961, **84,** 725.

174. KAUFMAN L.
Value and interpretation of serological tests for the diagnosis of cryptococcosis.
Appl. Microbiol. 1968, **16,** 1907.

175. KEALE D.D., WILKIE J.A., BINNS C.
Cryptococcosis : a survey in Western Australia (two cases).
Med. J. Aust. 1968, **2,** 665.

176. KENT T.H., LAYTON J.M.
Massive pulmonary cryptococcosis.
Amer. J. Clin. Path. 1962, **38,** 596.

177. KHAN M.J., MYERS R., KOSHY G.
Pulmonary cryptococcosis. A case report and experimental study.
Dis. Chest. 1959, **36,** 656.

178. KHODADOUST A.A., PAYNE J.W.
Cryptococcal retinitis, a clinico-pathologic case report.
Am. J. Ophtalm. 1969, **67,** 745.

179. KIMBALL H.R., HASENCLEVER H.F., WOLFF M.S.
Detection of circulating antibody in human cryptococcosis by means of a bentonite floculation technique.
Amer. Rev. Res. Dis. 1967, **95,** 631.

180. KLOKKE A.H.
Generalized cryptococcosis with skin ulceration in an Indian woman.
Trop. Geogr. Med. 1969, **21,** 19.

181. KNUDSON R.J.
Primary pulmonary cryptococcosis. Report of three cases and review of literature.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1963, **45,** 730.

182. KOCHMAN S., CAULET T.
Torulome intrapulmonaire.
J. Fr. Med. Chir. Thorac. 1971, **25,** 641.

183. KREES M.R., CANTWEL J.R.
Pulmonary and meningeal cryptococcosis successfuly treatment of the meningitis with lateral cerebral intraventricular infection of amphotericin B.
Arch. Intern. Med. 1963, **112,** 386.

184. KREGER Van RIJ N.J. W.
The genus cryptococcus.
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 1964, **44,** 601.

185. KUO D.
A case of torulosis of central nervous system, during pregnancy.
Med. J. Aust. 1962, **49,** 558.

186. KURNATOWSKA A.
A case of generalized cryptococcosis diagnosed during life.
Pol. Arch. Med. Wewnet. 1970, **44,** 61.

187. KURC I.
Cryptococcosis of central nervous system.
Neuropath. Pol. 1970, **8,** 313.

188. KUYKENDALL S.J., ELLIS Jr., WEED L.A.
Pulmonary cryptococcosis.
New Engl. J. Med. 1957, **257,** 1009.

189. LAHOURCADE M.
Survivance des levures en milieu marin.
Ann. Parasit. Hum. Comp. 1967, **42,** 71.

190. LAUMEN F.
Infection à cryptocoque, cause probable d'une pleurésie séro-fibrineuse et méningo-encéphalite.
Praxis Pneumol. 1964, **18,** 234.

191. LAUZE F.
Infection a torula chez un individu traité par les antibiotiques et la cortisone.
Union Med. Canada 1952, **81,** 935.

192. LEHRER L., LARSON P.F., Mc GARRY P.A.
Cryptococcal meningoencephalitis. Two new radiologic signs.
Radiology 1967, **88,** 531.

193. LEITHOLD S.L., REEDER P.S., BAKER L.A.
Cryptococcal infection treated with 2 - hydroxystilbamine in a patient with Boeck's Sarcoïd.
Arch. Intern. Med. 1957, **99,** 736.

194. LEPOW H., RUBESTEIN L.
A case of meningo-encephalitis (Cryptococcus neoformans) complicating sarcoïdosis.
Pediatrics. 1957, **19,** 377.

195. LESTER J.P.
The surgical treatment of isolated pulmonary cryptococcosis.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1962, **44,** 207.

196. LEVINE E., ZIMMERMAN H.M.
The reaction of the nervous system to cryptococcal infection : an experimental study with light and electron microscopy.
Res. Publ. Ass. Res. New. Ment. Dis. 1968, **44,** 393.

197. LEVINE S.
Experimental cryptococcosis.
Amer. J. Path. 1957, **33,** 385.

198. LEVI-VALENSI A., SARFATI E.
Maladie de Hodgkin compliquée de torulose à forme méningée.
Arch. Franç. Pediatr. 1957, **14,** 225.

199. LINDEN I.H., STEFFEN C.G.
Pulmonary cryptococcosis.
Amer. Rev. Tuberc. 1954, **69,** 116.

200. LITTMAN M.L., SCHNEIERSON S.S.
Cryptococcus neoformans in pigeon excreta in New York city.
Amer. J. Hyg. 1959, **69,** 49.

200 bis. LITTMAN M.C.
Cryptococcosis current concept and therapy.
Amer. J. Med. 1959, **27**, 976.

201. LITTMAN M.L., TSUBURA E.
Effect of degree of capsulation upon virulence of Cryptococcus neoformans.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959, **101**, 773.

202. LITTMAN M.L., BOROK R.
Relation of the pigeon to cryptococcosis : natural carrier state, heat resistance and survival of Cryptococcus neoformans.
Mycopathologia 1968, **35**, 329.

203. LITTMAN M.L.
Cryptococcosis : current status.
Amer. J. Med. 1968, **45**, 922.

204. LIU C.T.
Intracerebral cryptococcocic granuloma. Case report.
J. Neuro Surg. 1953, **10**, 686.

205. LOMBARDO T.A.
Mycotic endocarditis report of a case due to C. n.
Amer. J. Méd. 1957, **22**, 664.

206. LOURIA D.B., FALLON N., BROWNE H.G.
The influence of cortisone on experimental fungus infections of mice.
J. Clin. Invest. 1960, **39**, 1435.

207. MAC CHESNEY J.A.
Hypokalemic paralysis induced by amphotericin B.
J.A.M.A. 1964, **189**, 1029.

208. MAC CONCHIE I.
Torula granuloma of the lung.
Med. J. Aust. 1951, **38**, 685.

209. MAC CULLOUGH N.B., LOURIA D.B., HILBISH T.F.
Cryptococcosis : clinical staff conference at the National Institute of Health.
Ann. Intern. Med. 1958, **49**, 642.

210. MAC CURDY D.K., ELKINTON J.R.
Renal tubular acidosis due to Amphotericin B.
New Engl. J. Med. 1968, **278**, 124.

211. MAC DONALD R.
Cryptococcal meningitis.
Arch. Dis. Child. 1970, **45**, 417.

212. MAC GIBBON W.F., READETT M.
Cryptococcosis and Hodgkin's disease.
Brit. J. Derm. 1960, **72**, 430.

212 bis. MAC GILL P.E.
5. Fluorocytosine in the treatment of cryptococcal meningitis.
E. Afr. Med. J. 1969, **46**, 663.

213. MAC INTYRE H.B.
Cryptococcal meningitis. A case succesfully treated by cisternal of amphotericin B with a review of recent literature.
Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 1967, **32**, 213.

214. Mac MATH W., HUSSAIN K.K.
Cryptococcal meningitis.
Brit. Med. J., 1961, 2, 91.

214 bis. MANDOUL R., LACOSTE G., LAHOURCADE M., MOREAU J.P.
Recherche systématique des levures dans le liquide de broncho-aspiration au cours des pneumopathies chroniques.
Ann. Parasit. Hum. Comp. 1965, **40,** 119.

215. MANGANIELLO L.O., NICHOLS P.
Intraventricular torula granuloma.
J. Neuro Surg. 1955, **12,** 306.

216. MARKHAM J.W.
Cerebral granuloma caused by C. neoformans. Report of a case.
J.**Neurosurg.** 1958, **15,** 562.

217. MARRA J.A., CARRERA D.
Torula histolytica meningitis.
Prensa Med. Argent. 1957, **44,** 416.

218. MARSHALL M., TEED R.W.
Torula histolytica meningoencephalitis. Preliminary report.
J.A.M.A. 1942, **120,** 527.

219. MARSHALL M., TEED R.W.
Torula histolytica meningoencephalitis. Further report.
Ann Intern. Med. 1951, **34,** 1277.

219 bis. MARTIN W.J., NICHOLS D.R., SVIEN H.J.
Cryptococcosis : further observations and experiences with amphotericine B.
Arch. Intern. Med., 1959, **104,** 4.

220. MARTIN L., DROUHET E.
Etude anatomoclinique d'un cas de Cryptococcose méningée (C. neoformans) observée chez un cirrhotique et traitée par l'Amphotéricine B.
Neuropath. Pol. 1967, **5,** 287.

221. MARTIN L., DROUHET E.
Méningite à cryptocoques. Signes cliniques et traitement.
Gaz. Méd. France 1968, **75,** 1439.

221 bis. MARTIN L., DROUHET E., DESTOMBES P.
Observations sur le traitement de la Cryptococcose par l'Amphotéricine B et la 5 Fluoro-Cytosine. Comptes rendus du V[e] Congrès de la Société Internationale de Mycologie humaine et animale. (I.S.H.A.M.), Paris, 1971.

222. MICHALANY J., GUERREIRO D.I.
Cryptococcal pyelonephritis.
Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 1967, **9,** 295.

223. MILLER R.P., BATES J.H.
Amphotericin B Toxicity.
A follow-up report of 53 patients.
Ann. Inter. Med. 1969, **71,** 1089.

224. MOENE Y.
Cryptococcose du nevraxe. Complication terminale d'une maladie de Hodgkin traitée par la Vincaleucoblastine.
Lyon Med. 1968, **219,** 511.

225. MOHR J.A.
The effect of cryptococcosis on leukocytic migration.
J. Infect. Dis. 1970, **122**, 454.

226. MOLLARET P., REILLY J.
La forme ganglionnaire localisée de la Cryptococcose.
Lyon Méd. 1960, **1,** 71.

227. MONNET P. et BLANC P.
Cryptococcoses humaines.
Sem. Hôp. Paris 1955, **72,** 3851.

228. MONNET P., COUDERT J., BETHENOD M., BLANC P.E.
Meningo-encephalite à Torula chez un nourrisson.
Lyon Méd. 1955, **193,** 377.

229. MOODY A.M.
Asphyxial death due to pulmonary cryptococcosis.
J.A.M.A. 1947, **67,** 105.

230. MOORE M.
Cryptococcosis, with cutaneous manifestations.
J. Invest. Derm. 1957, **28,** 159.

231. MORRIS E.
Localized osseous cryptococcosis. A case report.
J. Bone Joint Surg. 1965, **47,** 1027.

232. MOSBERG W.H., ARNOLD J.G .
Torulosis of the central nervous system : review of literature and report of five cases.
Ann. Int. Med. 1950, **32,** 1153.

233. MUCHMORE H.G., RHOADES E.R., NIX G.E.
Occurence of Cryptococcus neoformans in the environnement of three geographically associated cases of cryptococcal meningitis.
New Engl. J. Med. 1963, **268,** 1112.

234. MUCHMORE H.G., FELTON F.G., SALVIN S.B.
Delayed hypersensivity to cryptococcosis in man.
Sabourodia 1968, **6,** 285.

235. NEILL J.M., SUGG J.Y.
Serological reactive material in spinal fluid, blood, and urine from a human cas of cryptococcosis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, **77,** 775.

236. NEWMAN C.W., ROSENBAUM D.
Oral cryptococcus.
J. Periodont. 1962, **33,** 266.

237. NEWBERRY W.M., Jr.
Epidemiologic study of C. neoformans.
Ann. Intern. Med. 1967, **67,** 724.

238. NICHOLS D.R., MARTIN J.
Cryptococcosis, clinical course and differential diagnosis.
Ann. Int. Med. 1955, **43,** 767.

239. NOBLE R.C.
Primary Cutaneous Cryptococcosis.
Am. J. Clin. Path. 1972, **57,** 13.

240. O'CONNOR F.J., FOUSHEE J.H.S.
Prostatic cryptococcosis : a case report.
J. Urol. 1965, **94,** 160.

240 bis. OKUN E., BUTLER W.T.
Ophtalmological complications of cryptococcal meningitis.
Arch. Ophtal. (Chicago), 1964, **71,** 52.

241. PENE P., ORIO J., BOURGEADE A., BOUICHOU Y.
Premier cas de Cryptococcose méningée en Côte d'Ivoire.
Bull. Soc. Path. Exot. 1969, **62,** 831.

242. PENA C.E.
Deep mycotic infections in Clombia. A clinical pathologic study of 162 cases.
Amer. J. Clin. Path. 1967, **47,** 505.

243. PERKINS W.
Pulmonary cryptococcosis : report on the treatment of nine cases.
Dis Chest. 1969, **56,** 389.

244. PERRUCHIO P.
Le torulome bronchectasiant.
Pres. Méd. 1959, **67,** 387.

245. PINNEY C.T.
Solitary circumscribed lesion of the lung due to C. neoformans.
Amer. Rev. Tuberc. 1956, **74,** 441.

246. PLANQUES J., BOLLINELLI R., ARLET J., DUFFAUT M.
Maladie de Besnier-Boeck-Schauman et Cryptococcose.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1963, **70,** 452.

247. PLUMMER N.S.
Sarcoidosis in identical twins with torulosis as a complication in one case.
Brit. Med. J. 1957, **3,** 599.

248. POISSON A.
Cryptococcose. A propos de trois observations.
Thèse Méd., Caen, 1969, n° 13.

249. POLLOK A.A., WARD L.M.
A hemaglutination test for cryptococcosis.
Amer. J. Med. 1962, **32,** 6.

250. PONTIFEX A.H.
Cryptococcal meningitis.
Canad. Med. Ass. J. 1968, **98,** 772.

251. POOPALASINGAM T.
Cryptococcal meningitis.
Med. J. Malaya 1967, **21,** 337.

252. POPPE J.K.
Cryptococcosis of the lung.
Report of two cases with successful treatment by lobectomy.
J. Thorac. Surg. 1954, **27,** 608.

253. PORRAS T.
On a case pulmonary cryptococcosis in tumor form.
Prensa Med. Argent. 1965, **52,** 775.

254. PREST D.
The passive cutaneous anaphylaxis test in cryptococcosis.
Mycopathologia 1968, **35,** 1.

255. PRIS J.
Les complications bactériennes et fongiques des leucémies aiguës.
Thèse Méd. Toulouse 1970, n° 73.

255 bis.PROCKNOW J.J.
Cryptococcal hepatitis presenting as a surgical emergency. First isolation of cryptococcosis neoformans from point source on Chicago.
J.A.M.A. 1965, **191,** 269.

256. PROLLA J.C.
The detection of Cryptococcus neoformans in sputum cytology. Report of a case.
Acta Cytol. (Balt.) 1970, **14,** 87.

257. RANDAL R.E.
Cryptococcal pyelonephritis.
New Engl. J. Med. 1968, **279,** 60.

258. RANDAL R.E. Jr.
Cryptococcal opportunism.
New Engl. J. Med. 1968, **279,** 102.

259. RAO P.V.
A case of cryptococcal abcess of the brain.
Neurol. India 1968, **16,** 122.

260. RATCHESON R.A., OMMAYA A.K.
Experience with the subcutaneous cerebrospinal fluid reservoir. Preliminary report of 60 cases.
New Engl. J. Med. 1968, **279,** 1025.

261. RAVISSE P., REYNAUD R., DEPOUX R.
Sur le premier cas de Cryptococcose découvert en Afrique Equatoriale.
Presse Med. 1959, **67,** 727.

262. REEVES D.L.
Cryptococcic Granuloma of the skull. Case report.
J. Neurosurg. 1967, **27,** 70.

263. REISS F.
Ecology of yeast-like fungi in a hospital population : detalled investigation of Cryptococcus neoformans.
Arch. Derm. Chicago 1965, **91,** 611.

264. RENOIRTE R.
New cases of african histoplasmosis and cryptococcosis observed in the republic of the Congo.
Bull. Acad. Roy. Med. Belge 1967, **7,** 465.

265. RHOADES E.R.
Susceptibility of human and environmental isolates of Cryptococcus neoformans to amphotericin B.
Antimicrob Agents Chemother 1967, **7,** 736.

266. RICHARDSON J.P.
Pulmonary cryptococcosis in south Australia.
Aust. Ann. Med. 1968, **17,** 102.

267. RIDDELL R.J.
Cryptococcal granulomata of the skin on a patient with pulmonary and cerebral cryptococcosis.
Aust. J. Derm. 1969, **10,** 100.

268. RIGDON R.H., KIRKSEY O.T.
Mycotic anevrysm of the abdominal aorta (Cryptococcus neoformans).
Amer. J. Surg. 1952, **84,** 486.

269. RISH B.L.
Intracerebral cystic toruloma.
J. Neurosurg. 1968, **22,** 603.

270. ROOK A., WOODS B.
Cutaneous cryptococcosis.
Brit. J. Derm. 1962, **74,** 43.

271. ROUJEAU J., GALIAN A., PONCHON Y.
Cryptococcose : maladie d'opportunité.
Sem. Hôp. Paris 1971, **47,** 832.

272. ROWLAND J.
Myasthenia gravis, thymona and cryptococcal meningitis.
New Engl. J. Med. 1965, **273,** 620.

273. RUBIAO P.E.
Mycotic (cryptococcic) prostatitis simulating cancer of the prostate Report of a case.
Hospital. 1966, **70,** 1327.

273 bis. RUBIN H., FURCOLOW M.L.
Promising results in cryptococcal meningitis.
Neurology, 1958, **8,** 590.

274. RUITER M., ENSINK G.J.
Acute primary cutaneous cryptococcosis.
Dermatologica 1964, **128,** 185.

275. SABATHIER A.
Contribution à l'étude de la Blastomycose nord-américaine.
Thèse Méd. Toulouse, 1966, n° 131.

276. SABESIN S.M., FALLON H.J., ANDRIOLE V.T.
Hepatic failure as a manifestation of cryptococcosis.
Arch. Intern. Med. 1963, **111,** 661.

277. SALIBA A., BEATTY O.A.
Treatment of mycotic infections : hydrocortisone in the control of amphotericin B toxicity.
Dis. Chest. 1962, **41,** 214.

278. SALVIN S.B., SMITH R.F.
An antigen for detection of hypersensitivity by Cryptococcus neoformans.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, **108,** 498.

279. SAROSI G.A.
Amphotericin B, in cryptococcal meningitis.
Ann. Intern. Med. 1969, **71,** 1079.

280. SAROSI G.A.
Toxicity of amphotericin B.
Ann. Intern. Med. 1969, **71,** 1089.

281. SAROSI G.A., SILBERFARB R.M., TOSH F.E.
Cutaneous Cryptococcosis.
Arch. Derm. 1971, **104,** 1.

282. SCADDING J.C.
A case of sarcoïdosis with cryptococcal meningitis demonstrated at the Royal Postgraduate Medical School.
Brit. Med. J. 1969, **4,** 729.

283. SCHOLER H.J.
Oral antimycotic agent : 5-fluorocytosine.
Mykosen 1970, **13,** 179.

283 bis. SCHOLER H.J., SCHNEIDER P.A.
Mise en évidence de C. neoformans et d'autres levures dans le lait des vaches souffrant de mastite.
Pathol. Microbiol. 1961, **24,** 803.

284. SCHUMACHER H.R., GINNS D.A., WARREN W.J.
Fungal infection complicating leukaemia.
Amer. J. Med. Sci. 1964, **247,** 313.

285. SCIORTINO A.L., MAC HAFFIE R.A.
Cryptococcosis.
Arch. Intern. Med. 1958, **120,** 450.

286. SEABURY J.H., DASCOMB H.C.
Experience with amphotericin B for systemic mycosis.
Arch. Intern. Med. 1958, **102,** 960.

287. SEELIGER H.P.
Use of serological methods for the diagnosis of cryptococcosis. A review.
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 1964, **44**, 657.

288. SEELIGER H.P.
Recent applications of immunological techniques in the diagnosis of the deep mycoses. Systemic mycoses. A Ciba foundation Symposium.
J.R. Churchill Ltd Londres 1968, pages 54 à 72.

289. SEELIGER H.P.
Immunology of cryptococcosis.
Mykosen 1969, **12,** 49.

290. SEGRETAIN G., DROUHET E.
Torulose expérimentale. Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences. 1947, **224,** 1783.

291. SHADOMY S.
In vitro studies with 5. fluorocytosine.
Appl. Microbiol. 1969, **17,** 871.

292. SHIELDS L.H.
Disseminated Cryptococcosis producing a sarcoïd type reaction.
Arch. Intern. Med. 1959, **104,** 101.

293. SIEWERS C.M.
Cryptococcosis in children.
Pediatrics 1964, **34,** 393.

294. SIGUIER F., GODEAU P., ABELANET R.
Cryptococcose disséminée révélatrice d'un hépatome et d'un cancer du rein.
Ann. Med. Int. 1970, **121**, 523.

295. SILBERFARD P.M.
Cryptococcosis and pregnancy.
Amer. J .Obstet. Gynecol. 1972, **112**, 714.

296. SIXTOVA E.
One case of primary cryptococcal encephalo-meningitis treated with amphotericin B.
G. Mal. Infect. 1966, **18**, 781.

297. SOKOLOWSKI J.W. Jr.
Disseminated cryptococcosis complicating sarcoïdosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1969, **100**, 717.

298. SPICKARD A.
The improved prognosis of cryptococcal meningitis with amphotericin B.
Ann. Intern. Med. 1963, **58**, 66.

299. SPIVACK A.P.
Cryptococcus renal infection.
Ann. Intern. Med. 1957, **47**, 999.

300. STAIB F.
Saprophytic life of Cryptococcus neoformans.
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 1964, **44**, 611.

301. STAIB F., SEELIGER H.P.
Un nouveau milieu sélectif pour l'isolement de Cryptococcus neoformans des matières fécales et du sol.
Ann. Inst. Past. 1966, **110**, 792.

302. STEELE J.D.
The solitary pulmonary nodule.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1963, **46**, 21.

303. STEIN J.M., BURDON P.J.
Cryptococcus neoformans infection of the central nervous system. A case treated by amphotericin B with post-mortem examination.
Ann. Intern. Med. 1960, **52**, 445.

304. STIRRET R.L.
Disseminated Cryptococcosis.
California Med. 1966, **104**, 113.

305. STREICHENBERGER G.
A propos d'un cas de Cryptococcose généralisée.
Thèse Méd. Paris, 1962, n° 14.

306. STYPULKOWSKI C.
Cryptococcose atteignant le système nerveux central au cours d'une leucémie lymphoïde chronique. Rapport d'un cas.
Polski Tygod. Lek 1964, **19**, 104.

307. SUNDERLAND W.A.
Pulmonary alveolar proteinosis and pulmonary cryptococcosis in a adolescent boy.
J. Pediatr. 1972, **80**, 450.

308. SWENSON R.S.
Successful renal allograft in a patient with pulmonary cryptococcosis.
Arch. Intern. Med. 1969, **124,** 502.

309. SYMMERS W.
Torulosis : a case mimicking Hodgkin's disease and a presumed case of pulmonary torulosis with acute dissemination.
Lancet 1953, **2,** 1068.

310. SYMMERS W.S.C.
Cryptococcus neoformans in bird droppings.
Lancet, 1967, **1,** 159.

311. SZILAGYI G., REISS F., SMITH J.C.
The anticryptococcal facteur of blood serum.
J. Invest. Derm. 1966, **46,** 306.

312. TALERMAN A.
Cryptococcal lymphadenitis.
J. Med. Microbiol. 1970. **3,** 633.

313. TARFURI W.L., RASO P.
Contribution à l'étude de la cryptococcose.
Hospital 1964, **66,** 1040.

314. TASSEL D.
Treatment of candida sepsis and cryptococcus meningitis with 5 fluorocytosine. A new antifungal agent.
J.A.M.A. 1968, **206,** 830.

315. TAYLOR R.L.
Occurence of Cryptococcus neoformans in Thaïland.
Amer. J. Epidem. 1968, **87,** 318.

316. TAYLOR E.R.
Pulmonary cryptococcosis. Analysis of 15 cases from Columbia area.
Ann. Thorac. Surg. 1970, **10,** 309.

317. THIERS H., COUDERT J.
Cryptococcose osseuse et pulmonaire.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1960, **89,** 277.

318. TYNES B.S., UTZ J.P., BENNET J.E., ALLING D.W.
Reducing amphotericin B reactions a double blind study.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1963, **87,** 264.

319. TYNES B.
Variant forms of pulmonary cryptococcosis.
Ann. Intern. Med. 1968, **69,** 45.

320. UDEN Van B, VIDAL-LEIRA, BUCKLEY H.R.
Utilization of nitrogen compounds by Cryptococcus neoformans and other yeasts.
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 1964, **44,** 619.

321. UTZ J.P.
5 Fluorocytosine in human cryptococcosis.
Antimicrob. Agents. Chemother. 1968, **8,** 344.

322. UTZ J.P.
Histoplasma and cryptococcus meningitis.
Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 1968, **44,** 378.

323. VIALA J.J., FATH A.
Cryptococcose cérébro-méningée et hémopathie maligne.
Lyon Méd. 1964, **96,** 1059.

324. VOGEL R.A.
Fluorescent antibody techniques applied to the study of human cryptococcosis.
J.A.M.A. 1961, **178,** 921.

325. VOGEL R.A.
The indirect fluorescent antibody test for the detection of antibody in human cryptococcal disease.
J. Infest. Dis. 1966, **116,** 573.

326. WALTER J.E., ATCHINSON R.W.
Epidemiological and immunological studies of Cryptococcus neoformans.
J. Bact. 1966, **92,** 82.

327. WALTER J.E., JONES
Serodiagnosis of clinical cryptococcosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, **97,** 275.

328. WARNER W.
Pulmonary and cerebral cryptococcus without meningitis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1965, **92,** 476.

329. WARR W.
The spectrum of pulmonary cryptococcosis.
Ann. Intern. Med. 1968, **69,** 1109.

330. WATKINS J.S.
Two cases of cryptococcal meningitis, one treated with 5-fluorocytosine.
Brit. Med. J. 1969, **3,** 29.

331. WEBB W.R., BIGGS R.H.
Pulmonary cryptococcosis.
Dis. Chest. 1956, **30,** 659.

332. WEBSTER B.H.
Bronchopulmonary cryptococcosis.
Dis. Chest. 1963, **43,** 513.

333. WETTINGFELD R.F., SCHMIDT E.C.H.
Systemic cryptococcosis without central nervous system insolvement : a case report.
Ann. Intern. Med. 1956, **44,** 1259.

334. WHITE M.O., ARANY L.S.
Resection in pulmonary cryptococcosis (1 cas).
J. Thorac. Surg. 1958, **35,** 402.

335. WIDRA A.
Cryptococcosis due to an unusually slow-growning organism.
Amer. J. Med. Techn. 1967, **33,** 397.

336. WIENER M.F.
Generalized torulosis with bone involvement.
Arch. Intern. Med. 1951, **87,** 713.

337. WILKINS R.H.
Mesenchymome and visceral cryptococcosis.
Arch. Surg. 1964, **88,** 761.

338. WILLIAMS T.W., UTZ J.P., ALLING D.W.
Reducing Amphotericin B reactions. Use of a preparation with increased phosphate buffer.
Am. Rev. Resp. Dis. 1965, **92,** 963.

339. WILSON D.E., WILLIAMS T.W., BENNET J.E.
Further experience with the alcohol test for cryptococcal meningitis.
Amer. J. Med. Sci. 1967, **252,** 532.

340. WILSON D.E. et Al.
Serologic grouping of Cryptococcus neoformans.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1968, **127,** 820.

341. WILSON T.S.
Cryptococcal meningitis associated wih steroïd therapy.
J. Clin. Path. 1970, **23,** 657.

342. WITORSCH P., WILLIAMS T.W., OMMAYA A.K., UTZ J.P.
Intraventricular administration of Amphotericin B.
J.A.M.A. 1965, **194,** 699.

343. WOLFE I.N.
Roentgenologic manifestation of torulosis.
Amer. J .Roentgen. 1958, **79,** 216.

344. YONGUI-MASSOK M.
L'Amphotéricine B dans le traitement de la cryptococcose cérébro-méningée.
Thèse Méd. Lyon 1963, n° 263.

345. YOURASSOWSKY E.
La Cryptococcose Méningo-encéphalite cryptococcique associée à une maladie de Hodgkin.
Acta Clin. Belg. 1962, **17,** 334.

346. ZAPPOLI R., CASOTTO A.
Su due casi di micosi encefalica da torula histolytica (Cryptococcus neoformans).
Riv. Pathol. Nerv. Ment. 1965, **86,** 135.

347. ZELMAN S.
Disseminated visceral torulosis without nervous system involvement.
Amer. J. Med. 1951, **11,** 658.

348. ZIMMERMAN H.M., RAPAPORT H.
Occurence of cryptococcosis in patients with inclignant disease of reticulo-endothelial system.
Amer. J. Clin. Path. 1954, **24,** 1050.

Table des matières

INTRODUCTION 3

Chapitre premier : **HISTORIQUE** 7

Chapitre II. : **ETUDE DE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS** 11

I. - BIOTOPE 15
1. Le sol 15
2. Les plantes 16
3. Les animaux 16
4. L'homme 20

II. - TAXONOMIE 23

III. - CARACTERES 26
1. Morphologie 26
2. Cultures 27
3. Biochimie 28
4. Produits du métabolisme (capsule) 29
5. Immunologie 31
a) *Sérologie* 31
b) *Tests cutanés* 34

Chapitre III. : **CONDITIONS D'APPARITION DE LA MALADIE** 37

I. - FREQUENCE 39

II. - DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE 41

III. - RACE 42

IV. - AGE 43

V. - SEXE 45

VI. - HABITAT ET PROFESSION 45

VII. - RESISTANCE NATURELLE 45

VIII. - CONDITIONS FAVORISANTES 47
1. Maladies ou états morbides 47
2. Traitements 51

Chapitre IV. : **OBSERVATION ET COMMENTAIRES** 57

Chapitre V. : **LA CRYPTOCOCCOSE PROPREMENT DITE** 73

I. - CRYPTOCOCCOSE EXPERIMENTALE 75

II. - ORIGINE DE L'INFESTATION 76

III. - PORTE D'ENTREE 77

IV. - VOIES DE DISSEMINATION 79

V. - ANATOMIE PATHOLOGIQUE 80

VI. - MANIFESTATIONS CLINIQUES 87

1. Système nerveux central 89

2. Appareil broncho-pulmonaire 92

3. Autres atteintes 97

VII. - DIAGNOSTIC 99

Chapitre VI. : **EVOLUTION ET TRAITEMENT** 103

I. - AMPHOTERICINE B 107

II. - 5-FLUORO-CYTOSINE 112

III. - CAS PARTICULIERS 116

CONCLUSIONS 125

BIBLIOGRAPHIE 130

Tableau récapitulatif et chronologique des observations colligées dans la littérature de 1950 à Juin 1972

ABREVIATIONS UTILISEES

C	:	Cryptococcose
M.E.	:	Méningo-encéphalite
Mgite	:	Méningite
LCR	:	Liquide céphalo-rachidien
Cult.	:	Culture
P. o.	:	Post-opératoire
P. m.	:	Post-mortem
Expect.	:	Expectoration
Histol.	:	Histologie
L. b. asp.	:	Liquide broncho-aspiration
Am. B.	:	Amphotéricine B
5 FC	:	5 Fluoro-cytosine
Acht	:	Accouchement
Eft	:	Enfant

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
168	1947 JESSE U.S.A.	M	24	B	Ostéolyse kyste publien Infiltrats pulm résolutifs	Histol. : +	Curetage		bien, 1,5 an après
232	1950 MOSBERG U.S.A.	M	51	B	Mgte chronique 15 mois	LCR : culture	Sulfanilamide		décès
		M	34	B	M.E.	LCR : culture +	Furacine		décès (9 sem.)
		F	36	B	Mgte chronique rémissions et rechutes	LCR : culture +			décès (38 mois)
		M	37	B	M.E. chronique (hydrocéphalie)	LCR : cult. + Autopsie : M.E. +			décès (7 mois)
		H	18	B	M.E.	LCR : + Autopsie : M.E. à C.n. et C. albicans		**Moniliase** généralisée	décès (3 mois)
83	1950 COLLINS U.S.A.	F	27	B	Abcès ostéolytiques (crâne, vert. humérus)	Pus : + Autopsie : C. disséminée			décès
		H	53	B	Abcès ostéolytiques Poumons : infiltrats	Pus : +			décès par embolie pulmonaire
		F	20	N	Abcès ostéolytiques M.E.	Pus : cult. + Autopsie : C. disséminée B.B.S : +	Sulfadiazine	**Sarcoïdose**	décès
219	1951 MARSHALL U.S.A.	F	9	?	Mastoïdite bilatérale début méningite	Histol. : +	Chirurgie Sulfadiazine		bien (6 ans après)
336	1951 WIENER	M	53	B	Disséminée chronique Très invalidante	Histol. : + Autopsie : dissémin.			décès quelques années après
88	1951 COOK U.S.A.	F	58	B	M.E.	LCR : cult. +			décès (3 semaines)
		M	19	N	M.E. Nodules pulm.	Post-mortem : Histol. + (ME, poumons, plèvres)			décès (2 mois)
347	1951 ZELMAN U.S.A.	M	25	B	Disséminée, simulant leucémie granulocytaire	Autopsie : C. disséminée, pas de leucémie			décès
208	1951 Mc. Conchie Australie	F	38	B	Torulome pulmonaire G début méningite	Expect. + LCR +	Exérèse		bien, 6 mois après

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
	Mc. Conchie (Suite)	M	28	B	Torulome pulmonaire G isolé (grippe)	L. b. asp. : direct +	Lobectomie		bien
		M	42	B	Torulome pulmonaire (ex. systématique)	P.o. : histol. +	Lobectomie		bien
94	1952 **CRUICKSHANK**	F	50	B	Pulmonaire : condensation Lobe inf. D	L. b. asp. : direct +	Pneumo-nectomie		décès (embolie pulmonaire)
191	1952 LAUZÉ Canada	F	J	B	Pulmonaire	Post-mortem : poumon, et dissémination		**Addison** Corticoïdes	décès par collapsus
38	1952 BEESON	F	18	B	Méningite chronique pendant 16 ans	LCR : + (9 ans) Autop. : M.E, reins et poumons			décès (16 ans)
268	1952 RIGDON	M	33	B	Anévrysme aorte abdom.	Post-mortem : Histol. +	Chirurgie		décès (choc opératoire)
75	1952 CARTON	F	47	B	M.E. chronique	LCR : cult + (4 ans) Cult. + (4 ans)	Actidione		décès, grabataire après 6 ans
		M	57	B	M.E.	LCR : cult + Autopsie : C. disséminée, L. Sarc. +	Actidione	**Lympho-sarcome**	décès
		F	21	B	Ostéolyse hanche	Biopsie : direct +	Actidione	Hodgkin	décès (Insuf. res.)
		M	44	B	M.E. chronique simulant tumeur cér., disséminée ensuite.	P.o. : LCR, cult. + Autopsie : C. disséminée	Exérèse T.C. Actidione		décès (2 semaines après opération)
		F	59	B	Méningite isolée guérie	LCR : inoculation +	Actidione im., i.r.		guérison (ou rémission ? évolution ultérieure ?)
45	1952 BERCK U.S.A.	M	30	B	Tumeur pulmonaire avec épanchement pleural	Post-opér. : Histol. +	Lobectomie	**Bronchite Asthme**	bien, 4 ans après
309	1953 SYMMERS	M	23	B	Cutanée, pulm. rénale, Gglions, T. cérébrale	Ulcère peau, Expector., Urines } cult. +	Sulfa-diazine	**Hodgkin ?**	décès. Autop. : C. disséminée

Tableau récapitulatif et chronologique des observations colligées dans la littérature de 1950 à Juin 1972

ABREVIATIONS UTILISEES

C	:	Cryptococcose
M.E.	:	Méningo-encéphalite
Mgite	:	Méningite
LCR	:	Liquide céphalo-rachidien
Cult.	:	Culture
P. o.	:	Post-opératoire
P. m.	:	Post-mortem
Expect.	:	Expectoration
Histol.	:	Histologie
L. b. asp.	:	Liquide broncho-aspiration
Am. B.	:	Amphotéricine B
5 FC	:	5 Fluoro-cytosine
Acht	:	Accouchement
Eft	:	Enfant

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
168	1947 JESSE U.S.A.	M	24	B	Ostéolyse kyste publien Infiltrats pulm résolutifs	Histol. : +	Curetage		bien, 1,5 an après
232	1950 MOSBERG U.S.A.	M	51	B	Mgte chronique 15 mois	LCR : culture	Sulfanilamide		décès
		M	34	B	M.E.	LCR : culture +	Furacine		décès (9 sem.)
		F	36	B	Mgte chronique rémissions et rechutes	LCR : culture +			décès (38 mois)
		M	37	B	M.E. chronique (hydrocéphalie)	LCR : cult. + Autopsie : M.E. +			décès (7 mois)
		H	18	B	M.E.	LCR : + Autopsie : M.E. à C.n. et C. albicans		**Moniliase** généralisée	décès (3 mois)
83	1950 COLLINS U.S.A.	F	27	B	Abcès ostéolytiques (crâne, vert. humérus)	Pus : + Autopsie : C. disséminée			décès
		H	53	B	Abcès ostéolytiques Poumons : infiltrats	Pus : +			décès par embolie pulmonaire
		F	20	N	Abcès ostéolytiques M.E.	Pus : cult. + Autopsie : C. disséminée B.B.S : +	Sulfadiazine	**Sarcoïdose**	décès
219	1951 MARSHALL U.S.A.	F	9	?	Mastoïdite bilatérale début méningite	Histol. : +	Chirurgie Sulfadiazine		bien (6 ans après)
336	1951 WIENER	M	53	B	Disséminée chronique Très invalidante	Histol. : + Autopsie : dissémin.			décès quelques années après
88	1951 COOK U.S.A.	F	58	B	M.E.	LCR : cult. +			décès (3 semaines)
		M	19	N	M.E. Nodules pulm.	Post-mortem : Histol. + (ME, poumons, plèvres)			décès (2 mois)
347	1951 ZELMAN U.S.A.	M	25	B	Disséminée, simulant leucémie granulocytaire	Autopsie : C. disséminée, pas de leucémie			décès
208	1951 Mc. Conchie Australie	F	38	B	Torulome pulmonaire G début méningite	Expect. + LCR +	Exérèse		bien, 6 mois après

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
	Mc. Conchie (Suite)	M	28	B	Torulome pulmonaire G isolé (grippe)	L. b. asp. : direct +	Lobectomie		bien
		M	42	B	Torulome pulmonaire (ex. systématique)	P.o. : histol. +	Lobectomie		bien
94	1952 **CRUICKSHANK**	F	50	B	Pulmonaire : condensation Lobe inf. D	L. b. asp. : direct +	Pneumo-nectomie		décès (embolie pulmonaire)
191	1952 LAUZÉ Canada	F	J	B	Pulmonaire	Post-mortem : poumon, et dissémination		**Addison** Corticoïdes	décès par collapsus
38	1952 BEESON	F	18	B	Méningite chronique pendant 16 ans	LCR : + (9 ans) Autop. : M.E, reins et poumons			décès (16 ans)
268	1952 RIGDON	M	33	B	Anévrysme aorte abdom.	Post-mortem : Histol. +	Chirurgie		décès (choc opératoire)
76	1952 CARTON	F	47	B	M.E. chronique	LCR : cult + (4 ans) Cult. + (4 ans)	Actidione		décès, grabataire après 6 ans
		M	57	B	M.E.	LCR : cult + Autopsie : C. disséminée, L. Sarc. +	Actidione	**Lympho-sarcome**	décès
		F	21	B	Ostéolyse hanche	Biopsie : direct +	Actidione	Hodgkin	décès (Insuf. res.)
		M	44	B	M.E. chronique simulant tumeur cér., disséminée ensuite.	P.o. : LCR, cult. + Autopsie : C. disséminée	Exérèse T.C. Actidione		décès (2 semaines après opération)
		F	59	B	Méningite isolée guérie	LCR : inoculation +	Actidione im., i.r.		guérison (ou rémission ? évolution ultérieure ?)
45	1952 BERCK U.S.A.	M	30	B	Tumeur pulmonaire avec épanchement pleural	Post-opér. : Histol. +	Lobectomie	**Bronchite Asthme**	bien, 4 ans après
309	1953 SYMMERS	M	23	B	Cutanée, pulm. rénale, Gglions, T. cérébrale	Ulcère peau, Expector., Urines } cult. +	Sulfa-diazine	**Hodgkin ?**	décès. Autop. : C. disséminée

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
	SYMMERS (Suite)	F	26	B	Disséminée, suraiguë 6mois d'évolution	Expect. + Postmortem : lésions dissém. très suppuratives		**Grossesse**	décès 3 mois après accouchement normal, enfant normal.
90	1954 CORPE U.S.A.	M	19	B	Torulome pulm. excavé	Expect. négative Post-opérat. Histol. +	Lobectomie	**Tuberculose**	bien, 1 an après
252	1954 POPPE U.S.A.	M	43	B	Torulome pulmonaire (Ex. systématique)	Expect. : — Post-opér. : Histol. +	Lobectomie		bien
		M	31	B	Torulome pulmonaire (Ex. systématique)	Expect. : — Post-opér. : Histol. +	Pneumo-nectomie		bien, 6 mois après
155	1954 HAUGEN U.S.A.	M	64	B	Torulome pulm. isolé				décès (emb. pulm.)
		F	78	B	Torulome pulm. isolé				décès (collapsus)
		F	9	B	Torulome pulm. isolé	Postmortem : Histol. +			décès (spina bif.)
		H	52	N	Torulome pulm. isolé				décès (péritonite)
		M	63	B	M.E. Torulome pulmonaire	Postmortem : Histol. +			décès
		M	52	B	M.E. Torulome pulmonaire	Postmortem : Histol. + C. disséminée			décès
		M	19	B	Torulome pulmonaire	Histol. : +	Exérèse lobaire		bien, 8 ans après
		M	15	B	2 Torulomes pulm.	Histol. : +	Lobectomie		bien, 9 mois après
		M	45	B	Torulome pulmonaire	Histol. : +	Lobectomie		bien
		M	65	N	Disséminée : miliaire pulm, M.E.	Post-mortem : histol. +		**Leucose Lymphosarc.**	décès
		M	7	B	Disséminée miliaire pulm. M.E.	Post-mortem : histol. +			décès
		M	50	B	Disséminée, pulm. cutanée	dissémination + Post-mortem : histol. +			décès
		F	42	N	M.E. isolée	dissémination LCR : +			décès
		F	44	B	M.E. isolée	Autopsie : M.E. isolée LCR : +			décès
		M	53	B	M.E., reins, Adénopathies	Autopsie : M.E. isolée LCR : + Autops. : M.E., reins, Ggl			décès
199	1954 LINDEN	M	47	B	Pulmonaire isolée (infiltrat)	Expect. : cult. +		**Pemphigus** Corticoïdes	Résolutive sans traitement
238	1955 NICHOLS U.S.A.	F	61	B	M.E. chronique Osseuse avec abcès			**Hodgkin**	décès (1 an)
		M	72	B	M.E.	Pus : + LCR : cult. + Autopsie M.E. +			décès

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
	NICHOLS (Suite)	M	33	B	M.E.	LCR : culture +	Sulfadiazine	**Tuberculose** traitée	décès
		M	46	B	M.E. Adénopathies	LCR : ? Autopsie C disséminée Gglions : culture +		**Sarcoïdose ?** (1 an)	décès (2 mois)
		F	16	B	Pulmonaire et ganglionnaire	Post-mortem Histol. + Poumons, ganglions			décès (2 mois)
		M	54	B	Torulome pulmonaire (ex. systématique)	Post-opératoire : Histol. +	Lobectomie		bien après 18 mois
36	1955 BECK Angl.	M	27	B	M.E. Rénale	LCR : + Postmortem : M.E., reins		**Hodgkin**	décès (1 mois)
		M	32	B	Pulmonaire : tumeur excavée (ex. systématique)	Post-opératoire : Histol. : +	Lobectomie		bien, après 13 mois
131	1955 FORTUNE Australie	F	47	B	Tumeur pulmonaire Méningite	Post-opér. Histol. : + LCR : cult. +	Lobectomie		décès (5 mois)
		F	35	B	M.E. chronique	Post-mortem : Histol. : M.E. + isolée			décès (5 ans)
215	1955 MANGANIELLO U.S.A.	M	61	B	Tumeur cérébrale intra-ventriculaire M.E. post-opér.	Post-opér. : histol. + LCR : cult. + Post-mort. : M.E. +	Exérèse Torulome Plexus choroïde		décès
151	1955 GRASSET France	F	66	B	M.E.	LCR : cult. + Post-mort. : M.E. isolée	Actidione		décès (5 mois)
		F	53	B	Torulome queue de cheval puis M.E.	Post-opér. histol. : + Cult. +	Exérèse torul. Sulfadiazine Actidione		décès (2,5 ans)
228	1955 MONNET	F	1	B	M.E. pulmonaire	LCR ? Post-mort : M.E., poum.			décès
63	1955 BUCKLE	F	44	B	M.E. Masse pulmonaire	LCR culture positive Expect. culture +			décès (4 mois)
		M	61	B	M.E. Torulome pulm.	LCR : cult. +	Actidione		décès, après 1 an d'évolution
146	1956 GOODMAN	M		B	M.E. chronique	LCR : cult. + Autop. : M.E. + isolée		**Hodgkin**	décès (7 mois)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
142	1956 GEANEY	M	55	N	M.E. Masse pulmonaire	Post-mort. : M.E., poum.			décès (1 mois)
		M	25	B	M.E.	LCR : cult. +			décès (1 mois)
		F	27	N	M.E. Pneumonie, pleurésie	Post-mort. : M.E., poum.			décès (1 an)
		M	31	B	M.E.	LCR : +			décès (4 mois)
		F	60	B	M.E.	LCR : +	Contramine		décès (3 mois)
			56	B	Pulmonaire	Post-opér. : histol +	Pneumonectomie		bien, après 30 mois
		M	44	N	Masse pulmonaire M.E.	Post-opér. histol. + LCR : + Post-mort. : disséminée	Pneumonectomie		décès (6 mois)
		M	51	B	M.E.	LCR : cult. +		**Alcoolisme**	décès (2 mois)
		M	52	B	M.E. Torulome pulm.	LCR : cult. + culture +	Sulfadiazine		décès (2 mois)
			29	N	M.E. isolée	LCR : cult. +			décès (1,5 mois)
		M	55	B	M.E.	LCR : cult. +	Actidione		décès (2,5 mois)
		M	32	B	M.E.	LCR : + Post-mort. : M.E., gangl. rate	**Hodgkin** Radiothérapie		décès (1,5 mois)
		M	36	B	M.E.	LCR : +			décès (1 mois)
	1956 WETTINGFELD	M	60	B	Pulmonaire, osseuse (tibia) Sinusite purulente	Expect. : + Pus sinus : + Pus tibia : +		**Tuberculose** évolutive **Sarcome testicule**	décès
55 bis	1956 BONMATI U.S.A.	M		N	M.E. chronique Nodules pulmonaires.	Post-mort. : disséminée			Décès (9 mois) Décès
		F	59	B	M.E. pulmonaire : infiltrats +	LCR : +			
		M	43	B	M.E. pulmonaire : nodules + Reins	LCR : culture + urines : cult. + autopsie : M.E., poumons	Actidione Sulfadiazine		Décès (3 mois)
		F	66	N	Masse pulmonaire : toux, hemoptysie Mgite infraclinique puis M.E.	P.O. : culture + LCR : + Autop. : M.E., poumons, rate	Lobectomie (masse exc.)		Décès
		F	32	B	Torulome pulmonaire isolée	P.o : histol. : + (poumons, ganglions)	Lobectomie		Bien (4 ans)
		F	31	N	Torulome pulmonaire Ex. systématique	L. asp. bronch : cult. + P.o. : histol. : +	Lobectomie		Bien (3 ans)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
	BONMATI (Suite)	F	39	B	Masse pulmonaire (Hémoptysies)	L. asp. bronch. : cult. — P.o. : histol. : +	Lobectomie		Bien (2 ans)
245	1956 PINNEY U.S.A.	M	24	B	Torulome pulm. excavé (ex. systématique)	P.o. : culture : + histol. : +	Lobectomie		Bien (2 ans)
331	1956 WEBB U.S.A.	M	20	B	Torulome pulmonaire (ex. systématique)	P.o. : histol. : +	Lobectomie		Bien (3 ans)
		M	26	B	Torulome pulm. excavé (sur séquelles tuberc.)	P.o. : cult. : +	Lobectomie	**Tuberculose** guérie	Bien
15	1956 ATKINSON U.S.A.	M	42	B	M.E. isolée	LCR : ++ Autopsie : M.E. isolée	Actidione	**Anémie hémol. congénitale**	Décès (1 mois)
150	1956 GOSLING U.S.A.	M	10	N	Arthrites du genou, du coude, et sterno-clavicul.	Biopsie : cult. : +	Curetage et drainage Cyclo-heximide		Bien (20 mois)
193	1957 LEITHOLD U.S.A.	M	Ad	N	Abcès ss-cutané sus-scapulaire	Pus : cult. + LCR : normal	Sulfadiazine	**Sarcoïdose** (1 an	Bien (16 mois)
198	1957 LEVI-VALENSI France	F	22	B	M.E.	Post-mortem : histol. : + Aut. M.E. isolée, Hodgkin	Antibiotiq. nombreux	**Hodgkin Tuberculose**	Décès
33	1957 BAZEX France	M	52	B	Pulmonaire bila. excavée Cutanée	L. asp. bronch. : + Biopsie : histol : +			?
194	1957 LEPOW U.S.A.	F	10	N	M.E.	LCR : cult. : + Autopsie : M. E. isolée Sarcoïdose +		**Sarcoïdose**	Décès (2 mois)
13	1957 APPELBAUM U.S.A.	M	46	B	Méningite	LCR : Culture + puis (—)	Am. B. iv 7 semaines	**Diabète**	Amélioration +

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
205	1957 LOMBARDO U.S.A.	M	44	B	Septicémie, endocardite Myocardite	Hémocultures : + LCR, urines : cult. + Autopsie : dissémination		**R.A.A.** Valvulite	Décès (3 mois)
89	1957 CORNISH U.S.A.	M	15	B	Infiltrat pulm. excavé	P.o. : histol : +	Lobectomie		Bien (1 an)
247	1957 PLUMMER Angl.	M	33	B	Abcès os. omoplate M.E. 2 ans après	Pus : cult. : + Autopsie : M.E. isolée	Nystatine	**Sarcoïdose Corticoïdes**	Décès (2,5 ans)
299	1957 SPIVACK U.S.A.	M	56	N	Pylonéphrite avec tumeur du rein	P.o. : histol. : +	Néphrectomie	**Sarcoïdose** pulm., ggl. Corticoïdes	Bien à 6 mois de l'intervention
217	1957 MARRA Argentine	M	35	B	M.E. isolée	LCR : +			Décès (2 mois)
188	1957 **KUYKENDALL** U.S.A.	F	59	B	Torulome pulmonaire (examen systématique)	P.o. : histol. : +	Lobectomie		Bien
		M	57	B	Torulome pulmonaire (Pneumonie)	P.o. : histol. : + cultur. : +	Lobectomie		Bien
		M	57	B	Masse pulmonaire	P.o. : histol : +	Lobectomie		Bien (2 ans)
		M	21	B	Masse pulmonaire	L. b. asp. : cult. : +	Lobectomie		Bien
230	1957 MOORE U.S.A.	H	57	B	Cutanée chronique Méningite 1 an après	Biopsie cut. : histol. : +			Décès (1,5 an)
		M	57	B	Osseuse costale (abcès) Méningite 1,5 an après	Pus : cult. positive Autops. : M.E. isolée	Sulfadiazine	**Leucose**	Décès (1,5 an)
		M	63	B	Disséminée : foie, reins pulmonaire, cutanée	Urines : cultures : + Autopsie : LLC, et C. disséminée.		**Leucose**	Décès
		F	35	B	Cut. puis disséminée M.E. terminale	Peau : + LCR : + Autopsie : C. disséminée	Sulfadiazine		Décès (18 mois)
209	1958 Mac CULLOUGH U.S.A.	M	23	N	Osseuse : abcès multiples Fémur, hanche	Pus : + LCR : (—)	Am. B V. orale 1 an	**Sarcoïdose**	Bien 2 mois après arrêt traitement
		M	52	B	M.E. Abcès du poumon	LCR : +		**P.C.E., Cardiopathie rh.**	Décès

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
	Mac CULLOUGH	M	48	B	M.E. Pylonéphrite	LCR : cult. lente : + Urines cult. lente : +	Am. B orale : 2 mois		Décès (4 mois)
	(Suite)	F	42	B	M.E. chronique	LCR : +	Am. B. orale		Chronicité ?
334	1958 WHITE U.S.A.	M	37	B	Masse lobaire pulm.	P.o. : abcès, pus : + histol : +	Lobectomie		Bien (28 mois)
81	1958 CLIFFORD Angl.	F	70	B	M.E.	LCR : cult. + autopsie M.E., poumons			Décès (2,5 mois)
		F	57	B	M.E. Torulome pulmonaire excavé, septicémie	LCR : cult. + Hémculture : + Autopsie : M.E., poumons			Décès
		M	41	B	Masse pulmonaire M.E., 5 sem. après l'intervention	P.o. : histol. : + Autopsie : méningite + péricardite +	Lobectomie Sulfadiazine		Décès (4,5 mois)
140	1958 GANTZ U.S.A.	F	32	B	M.E. et lésions cutanées améliorées. Rechute M.E. 1 mois après arrêt trait.	LCR : culture : + Biopsie cutanée : + Autopsie : M.E. massive	Am. B : 3,88 g Corticoïdes	**Grossesse**	Décès (1 an)
273 bis	1958 RUBIN U.S.A.	M	62	?	M.E. chronique Depuis 5 mois, rémission	L.C.R. : +			
		M	31	?	10 mois après, rechute clinique. Cutanée, sinusite	LCR : culture : (—) pus, sinusite : cult. : +	Am. B : 3,7 g	**Hodgkin** **Tuberculose**	Evolution ? Bien
		M	63	?	Syndrome méningé mais : M.E.	LCR : (—) LCR : + Autopsie : M.E. isolée	Am.B, 7 jours		Décès (1 mois)
		M	51	?	Mgite chronique	LCR : + Autopsie : Mgite chroniq.	Am.B : 0,78 g		Décès (1 an)
		M	52	?	M.E. (4 mois d'évolution)	LCR : + (culture)	Am.B : 2,4 g		Bien
		M	54	?	Mgite	LCR : culture +	Am.B : 2,8 g		Bien
		M	60	?	Mgite chronique (10 mois)	LCR : +	Am.B : 2,2 g		Guérison
49	1958 BIDDLE U.S.A.	M	32	B	M.E. chronique avec T.C. : kyste (100 ml) 4 rechutes traitées :	LCR : culture : +	Am.B : + Trépanation		Amélioration Séquelles : paralysies flasques
285	1958 SCIORTINO U.S.A.	M	34	B	Méningite au début	LCR : culture +	Am.B + hypokaliémie	**Hodgkin**	Bien (1 an)
		M	60	B	Uvéite puis glaucome (1 an d'évolution) puis M.E.	P.o. histol : + Autopsie : M.E. +	Enucléation OG.		Décès accidentel

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
21 6	1958 MARKHAM U.S.A.	F	26	B	Osseuse : abcès clavicule Pulmonaire M.E. avec T.C.	pus : + Expect. : + Autopsie : M.E., poumons	Actidione Exérèse TC	**Tuberculose** évolutive	Décès (1 -an)
343	1958 WOLFE U.S.A.	F	35	B	Pulmonaire chronique (3 ans) tumeur linquila Méningite après résection (1 an d'évolution)	L. b. asp. : + P.o. : histol. : + LCR : + Autopsie : M.E. +	Lobectomie		Décès (4 ans) 1 an après la résection Décès (2 mois)
		F	44	N	M.E.	LCR : +; cult. : + Autopsie : M.E., torulome pulmonaire			Décès (1 ans)
		F	75	N	M.E. chronique	LCR : culture : +			Décès (10 mois)
		M	49	B	M.E. chronique	LCR : culture : + Autopsie : M.E. : +			Décès (2 semaines)
		M	36	B	M.E. aiguë	LCR : culture : + Autopsie : M.E. : +			Décès (3 mois)
		F	28	B	M.F.	LCR : culture : + Autopsie : M.E. : +			Décès 4 ans)
		M	34	N	M.E. chronique	LCR : culture : + Autopsie : M.E. : +			Décès (1 mois)
		F	32	N	M.E.	LCR : culture : +			Evolution ? 2 ans stationnaire
		M	45	B	M.E. chronique C. ganglionnaire	LCR : culture : + Biopsie ggl. : histol. : +			Décès (3 semaines)
		M	29	B	M.E. disséminée	LCR : culture : + Autopsie : C. Disséminée			Décès (2 semaines)
		M	47	B	M.E. disséminée	LCR : culture : +			
		M	24	B	M.E. disséminée	LCR : culture : + Autopsie : C. Disséminée			Décès (15 ans)
		F	26	B	M.E. chronique pulmonaire : infiltrat	LCR : culture : + Autopsie : C. Disséminée			Décès (1 an)
			65	B	M.E. chronique pulmonaire : infiltrat	LCR : culture : + Autopsie : C. Disséminée			Vit 2 ans après.
		F	35	B	M.E. chronique, tumeur pulmonaire	LCR : culture : +			Evolution ?
		F	46	B	Infiltrats pulm. excavés bilatéraux chroniques	Post-mortem : histol : + C. Pulmon. isolée			Décès (2 ans)
		M	25	B	Osseuse : abcès ischium Pulmonaire : infiltrats diffus bilatéraux	P.o. : cult. : +	Curetage et drainage		Bien 12 ans après, mais fibrose pulm.
		F	72	N	Osseuse : abcès tibia	Pus : +, culture : + Biopsie : histol. : +		**Tuberculose** évolutive	Décès, tuberculose 2 ans après
		F	52	N	Arthrite genou, ostéolyse rotule avec abcès	Pus aspiré : cult. : +	Curetage		Bien 5 ans après

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
343	1958 WOLFE U.S.A.	F	31	N	Infiltrat pulmonaire (ex. systématiq.) Adénopathies hilaires	P.o. : histol. : + Poumons et adénopathies	Lobectomie		Bien 4 ans après
	(Suite)	M	48	B	Infiltrat pulmonaire (Hémoptysies)	L. b. as. : + ; cult. : + P.o. : histol. : +	Lobectomie		Bien 7 ans après
286	1958 SEABURY U.S.A.	M	67	B	M.E.	LCR : +; cult. : + Autopsie : M.E., reins surrénales	Am.B : très court		Décès en trois mois
		M	43	B	Méningite, fébrile récente (2 semaines)	LCR : Cult. +	Am.B : 6 mois		Bien 1 an après
		F	52	B	M.E. chronique évoluant depuis 1 an	LCR : cult. : +	Am.B : 6 mois Phlébite		Bien 1 an après Arrêt trait.
		M	63	B	M.E. chronique améliorée mais 2 rechutes en 3 ans	LCR : cult. +, à chaque rechute.	Am.B . 3 cur. stop car insuf. cardiaque		Amélioration, mais séquelle parésie jambe gauche
		F	34	B	Méningite récente	LCR. : cult : +	Am.B : 2 mois		Bien 9 mois après
		M	72	B	Ulcères cutanées Bronchite asthmat. dissémination terminale	Biopsie cut. : histol. : + LCR : cult. : + Autopsie : dissémin. : +	Refus traitem.		Décès (11 mois)
		M	15	B	Méningite	LCR : cult. : + puis : (—) après traitem.	Am.B : 2 mois + (azotémie)		Bien
		M	57	B	M.E. avec TC et blocage LCR	LCR : cult. : +	Am.B : + Drain. continu (azotémie)		Décès (1 mois)
93	1958 CROUNSE U.S.A.	M	62	B	Ulcère de peau chronique Pulmonaire Rénale	Peau : + Expect. : + Urines : + } en cult.	Am.B : +		Bien
292	1959 SHIELDS U.S.A.	F	42	N	Osseuse : abcès clavicule, tibia Adénopathies, splénomégalie M.E.	Pus : cult. : + Moëlle sternale : cult. + LCR : cult. + P.o. : biopsies : foie, rate, ganglions : histol. : +	Am.B : + (2 cures) Splénectomie	**Sarcoïdose ?**	Bien 4 mois après Splénectomie
165	1959 JANSSENS Pays-Bas	F	27	B	Toxémie gravidique	Autopsie : C. pulmonaire massive, signes toxiques		**Grossesse**	Décès (3 semaines)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
219 bis	1959 MARTIN U.S.A.	M	43	B	Méningite chronique	LCR : cult. : +	Pyrétothér.		Efficacité transitoire
					Rechute 2 ans après	LCR : cult. : +	Am.B : 2,5 gr		Bien
		M	63	B	Méningite	LCR : cult. : + pendant 3 mois	Am.B : 3,25 g		Bien 1 an après
		F	24	B	M.E. : hypertension intra-crânienne	LCR : cult. : +	Am.B : 2,75 g, puis 1,8 g	**Hodgkin**	Amélioration
					1e rechute : rémission				
					2e rechute : 9 mois après	LCR : cult. : +	Ventriculostomie 3 cure : Am.B : 1,5 g		Evolution rechute ?
59 bis	1959 BRANDT Allemagne	F	58	?	Méningite	LCR : +	Am.B : 0,52 g	**Sarcoïdose**	Bien
244	1959 PERUCHIO France	F	12	B	Torulome bronchectasiant (notion épidémiol.)	P.o. : histol. : +	Exérèse kyste Fowler		Bien
261	1959 RAVISSE Afrique	F	18	N	Méningite aiguë (post-partum immédiat)	LCR : cult. : + Autopsie : histoplasmose, C. méningée, pulm. : +	Nystatine	**Grossesse** (anémie +)	Décès (1 mois)
177	1959 KHAN Inde	M	59	?	Méningite	LCR : +			
					Pulmonaire : torulome excavé (caséification)	Expect. : + P.o. : histol. : + cult. : +	Lobectomie		Bien 7 mois après intervention
128	1959 FELDMAN U.S.A.	F	19	?	M.E. : TC fosse postérieure	LCR : cult. : +	Am.B : 2 mois	**Grossesse** (anémie)	Acht : enfant normal
					Rechute clinique	LCR : cult. (—)	Am.B : 1 mois		Guérison rapide
144	1959 GIORGIL Brésil	M	ad	?	M.E. chronique : plusieurs rechutes pendant 1 an	LCR : +	Am.B : 2 gr		Amélioration 20 mois Décès 3 ans
		M	ad	?	Méningite	LCR : +	Am.B : 1 gr		Bien 11 mois après
27	1960 BARRASH U.S.A.	F	36	B	Tumeur cérébrale puis encéphalite	LCR : cult. : +	Décompr. chirurgicale Am.B : 1,2 gr (anémie, leucopénie)		Bien 8 mois après arrêt traitement Séquelles F.O.

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
303	1960 STEIN U.S.A.	M	40	B	Méningite améliorée Cutanée Rechute : M.E. chronique	LCR : + Autopsie : C. disséminée et lymphosarcome	Am.B : + (leucopénie, (azotémie +)	**S.P.A.** corticoïdes **L. Sarcome Sarcoïdose ?**	Amélioration transitoire Décès (3 ans)
219 bis	1959 MARTIN U.S.A.	M	58	?	Méningite (4 mois)	LCR : +	Am.B : 3,25 g (azotémie +)		Bien 1 an après arrêt traitement.
		M	50	?	M.E. Rechute	LCR : + LCR : cult. : + malgré traitement	Am.B : 3,4 g (azotémie +) Am.B : 2e cure		Amélioration nette Evolution rechute ?
200 bis	1959 LITTMAN U.S.A.	F	21	?	Méningite aiguë signes pulm. : toux +	LCR : +	Am.B : 2 g	**Grossesse** (2 trimestre)	Guérison, acht, eft : normaux
		M	39	?	M.E. chronique depuis 6 ans	LCR : +	Am.B : 1,35 g		Bien 2 ans après arrêt traitement
		M	41	?	Méningite chronique	LCR : +	Am.B : 1,80 g	**hypogamma globulinémie**	Décès (6 mois)
		M	30	?	M.E.	LCR : cult. : +	Am.B : 0,5 g	**Hodgkin R.A.A.** corticoïdes	Décès
		M	60	?	M.E.	LCR : +	Am.B + 0,3eg	**Hodgkin**	Décès (1 an)
		F	57	?	Méningite (1,5 mois)	LCR : +	Am.B : 1,5 g		Bien 1 an après arrêt traitement
		F	60	?	M.E. évoluant depuis 3 mois	LCR : +	Am.B : 1,4 g	**Hodgkin**	Amélioration nette mais lente
		M	31	?	Méningite (1 mois)	LCR : +	Am.B : 2,5 g	**hypogamma-globulinémie**	Bien 6 mois après arrêt traitement
		F	55	?	M.E. (2 mois)	LCR : +	Am.B : 2 g	**Anémie hémolytique**	Bien
		F	74	?	Méningite (3 mois)	LCR : cult. : +	Am.B + 1eg	**Hypogamma glob. macroglobulinémie**	Améliorat. **très** nette mais lente
		M	37	?	M.E.	LCR : cult. : + Autopsie : M.E. isolée	Am.B : 0,9 g	**hypogamma glob.**	Décès (6 mois)
130	1960 FITZPATRICK U.S.A.	M	66	B	Méningite	LCR : cult. : +	Am.B : tardif		Décès (2 mois)
		M	65	B	M.E.	LCR : — Autopsie : M.E. massive			Décès 2,5 mois
		M	56	B	Rénale Pulmonaire Méningée	Urines : + Expect. : + LCR : +	Am.B : orale	**Silicose Bright P.C.E.**	Décès 2 mois
		F	31	B	M.E. chronique depuis 7 mois	LCR : +; cult. : +	Am.B : 1,2 g toxicité nulle e		Bien 18 mois après arrêt traitement

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
	FITZPATRICK (Suite)	M	45	N	M.E. chronique avec rémissions spontanées et rechutes depuis 13 ans Ultime rechute traitée	LCR : cult. : + pendant plusieurs années	Sulfadiazine Am.B : 2,6 g	**Tuberculose** traitée, guérie	Paraplégie résiduelle 11 ans après arrêt traitement
		F	48	B	Méningite aiguë Rechute 2 ans après	LCR : cult. : +	Am.B : + Corticoïdes Am.B : +		Amélioration Bien 7 ans après
117	1960 DURANT U.S.A.	M	52	B	Masse pulmonaire (Lobectomie refusée)	Expect. : cult. : +, puis négativée après traitem.	Am.B : + 7 semaines (azotémie +)		Amélioration radiologique nette, séquelles pulm.
		M	29	N	M.E. : hypertension intra-crânienne Pulmonaire : infiltrat	LCR : + Autopsie : M.E. massive, pneumonie : +	Sulfadiazine et Actidione		Décès 2 mois
		M	46	B	Pleuro-pulmonaire : masse lobaire et épanchement ponctionné (Lobectomie refusée)	Expect. : cult. : +	Am.B : 2,9 g (azotémie +) phlébite)	**Bronchite chronique**	Amélioration mais séquelles pulmonaires
317	1960 THIERS France	F	70	B	Osseuse : abcès coude Pulmonaire : réticulonodulation	Pus : cult. : + L. tub. gastr. : +			?
226	1960 MOLLARET France	F	57	B	Ganglionnaire localisée : adénopathies sus-claviculaires (fièvre oscillante)	Biopsie : histol. +	Résect. gangl.		Bien 18 mois après
73	1960 CARNECHIA U.S.A.	M	32	?	M.E. chronique (depuis 2 ans avec blocage.	LCR : + seulement après 2 ans d'évolution. Autops. : M.E. chron., signes toxiq. (foie, reins)	Am.B : + 4,82 pendant 1 an : 4 cures (azotémie, anémie, phlébite)		Décès (3 ans) au cours de la 4 cure d'Am.B
212	1960 MAC-GIBBON Angleterre	M	45	?	Masse pulmonaire Cutanée : ulcère Torulome cerveau	Biopsie : culture +		**Hodgkin**	Décès
46	1961 BERNARD U.S.A.	F	44	N	Torulome vertébral (D3, D4) avec abcès	Pus : culture +	Costotransversectomie. Am.B : 1,06 g	**Sarcoïdose**	Bien 11 mois **après** arrêt traitement
214	1961 MAC MATH Angleterre	M	4	?	M.E. Pneumonie terminale	LCR : cult. : +			Décès

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
200 bis	1961 RODRIGUEZ ?	M	33	?	M.E. puis dissémination	LCR : + Autopsie : M.E. dissécination +	Am.B : très court	**Bilharziose**	Décès
117 bis	1961 DURIE Australie	M	43	B	Osseuse : abcès fémur	P.o. : culture + LCR et expect. : négatifs	Curetage os	**Sarcoïdose**	Bien pendant 1 an Décès 2 ans après cause : ?
	1961 ALLCOCK Australie	F	56	B	Osseuse : radius et métatarsiens (abcès fistulisés)	Pus : cult. : + Biopsie gglions : Sarcoïdose +	Am.B : arrêt.	**Sarcoïdose** pulm., ggl. (depuis 12 ans)	Bien 3 ans après
	1961 EMANUEL U.S.A.	M	1,5	?	M.E.	LCR : +	Am.B : 3 mois Bonne tolér.		Bien
173	1961 KATZ U.S.A.	M	34	B	Pul. : infiltrat Méningite	L. b. asp. : cult. : + LCR : cult. : + P.o. : histol. : +	Am.B : 3 g Lobectomie		Bien
108	1961 DROUHET France	F	41	B	Ulcère cutané Méningite Septicémie	Biopsie : histol. : + LCR : +; cult. : + Hémoculture : + Autopsie : R.S. : + C disséminée	Am.B : 1 mois	**P.C.E. R. sarcome Corticoïdes**	Décès
101	1962 DINTMAN U.S.A.	M	58	?	M.E. : avec œdème papillaire + Rechute 6 mois après (atrophie optique)	LCR : +	Am.B : + Am.B : 0,99 gr	**Cancer rectum**	Amélioration + Séquelles : cécité
270	ROOK Angleterre 1962	M	44	B	Abcès sous-cutané du cuir chevelu	Pus : cult. : +	Curetage biopsique		Bien 1 an après
		M	42	B	M.E.	LCR : cult. : +; inoculation : +			Décès
		F	59	B	Pulmonaire : M.E.	Autopsie : C. pulm. et M.E. +		**Hodgkin**	Décès
		M	41	B	Ganglionnaire	P.o. : cult. : +	Biopsie Ggl. :	**Hodgkin**	Décès
345	**YOURASSOWSKY** Belgique 1962	F	37	B	M.E. chronique Septicémie	LCR : cult. : + Hémoculture : +	Am.B : 1,5 mois Anémie : +	**Hodgkin**	Décès (6 mois)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
176	KENT U.S.A. 1961	F	18	B	C. disséminée	P. m. : dissémination		**Cirrhose** Corticoïdes	Décès : 3 mois
		M	21	B	Septicémie M.E. terminale	Hémoculture : + Autopsie : disséminat. +		**Leucose** Corticoïdes	Décès
156	HAWKINS U.S.A. 1962	M	27	B	Torulome pulm. excavé (Ex. systématique)	P.o. : cult. : +; histol. : +	Lobectomie		Bien
236	NEWMAN U.S.A. 1962	M	33	B	Lésions buccales	Histol. : +; cult. : +	Biopsie Am.B : 1,24 g Am.B : locale	**Leucose** Corticoïdes	Bien 3 mois après
37	BECKER Brésil 1962	M	11	N	M.E.	P. m. : M.E. poumons, disséminée			Décès (1 mois)
		M	45	B	Pulmonaire	P. m. : C. pulm.		**M. Chagas**	Décès dû à la parasitose
		M	22	A	M.E. (5 mois) Lésions cutanées Pulmonaire	LCR : + Biopsie : histol. : +	Am.B : +		Bien
		F	55	B	M.E. Lésions cutanées Pulmonaire	Biopsie : histol. : +			Décès (3 mois)
195	LESTER U.S.A. 1962	F	48	B	Masse pulm. avec atélectasie, pleurésie	P.o. : histol. : +	Lobectomie		Bien (1,5 an après)
		M	41	B	Torulome pulmonaire (hémoptysies)	P.o. : histol. : +	Lobectomie		Bien (8 mois après)
110	DROUHET France 1962	F	70	B	Abcès cutané Abcès osseux	Pus : cult. : +	Am.B : 0,4 g	**Diabète**	Bien
34	BAZEX France 1962	M	42	B	Lésions cutanées	Biopsie : +; cult. : +	Am.B. : 3,46 gr	**Tuberculose**	Amélioration
					Pulmonaire Rechute : C. disséminée				Décès
185	KUO Australie 1962	F	32	B	Méningite	LCR : cult. : +	Am.B : 1,5 mois (azotémie + phlébite)	**Grossesse**	Bien (4 mois après) Acht et eft normaux

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	Tt	EVOLUTION
145	GOLDSTEIN U.S.A. 1962	F	49	B	M.E. simulant une T. C.	LCR : cult. : + Autopsie : M.E., poumons seulement	Décompression subtemporale	**P.C.E.** Corticoïdes	Décès (3 mois)
	AITKEN Australie	F	26	B	M.E. Rechute clinique 1 mois	LCR : cult. : + LCR : culture : —	Am.B : + 12 jours (anémie +) Césarienne Am.B : +	**Grossesse** (4 mois)	Amélioration Eft normal Bien (1 an après)
160	1963 HUANG Hong-Kong	M	30	A	M.E.	LCR : cult. : +			Décès : (1,5 mois)
		M	31	A	M.E.	LCR : cult. : +	Nystatine		Décès (1 mois)
		M	31	A	M.E. chronique (10 mois)	LCR : cult. : +	Am.B : + 15 jours		Décès par septicémie à E.coli.
183	1963 KRESS U.S.A.	F	45	B	Lésion pulmonaire excavée (hémoptysies) Rechute méningée : 3 mois après arrêt Am. B Rechute méningée	Expect. : cult. : — P.o. : histol. : + LCR : +; cult. : + LCR : puis — après traitement.	Lobectomie Am.B : 2,7 g (anémie) Am.B : + 6,8 g dont + 23 mg (toxicité rénale +) Am.B : dose totale : 10,3 g + 46 mg +		Réversibilité des lésions rénales. Bien
344	1963 YONGUI-MASSOK France	F	29	B	M.E. avec œdème papillaire Infiltrat pulmonaire	LCR : + seulement au bout d'un mois. Autops. : kystes cérébr. bourrés de levures, torulome pulm.	Am.B : 0,36 gr (intolérance : +) (anémie, azotémie, hypokaliémie)		Décès (6 mois)
164	1963 JAMBON France	M	60	B	Micro-nodulation pulm. et pleurésie M.E.	Expect. : — LCR : + Autops. : pseudo-kystes cérébraux, C. pulm. +		**M. Kalher**	Décès (4 mois)
276	1963 SABESIN U.S.A. 1963	F	30	B	Septicémie Méningite Coma hépatique	Hémocult. : + LCR : + Autops. : C. disséminée		**Hodgkin**	Décès (1 mois)
		M	54	B	Hépatite fulgurante	P. m. : sang, liq. ascite : cult. : +; C. disséminée			Décès (3 semaines)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
98	1963 DEMASSIEUX France	F	17	B	Septicémie Ictère Pulmonaire Cutanée : Méningée	Hémoculture : + Bile : cult. : + Expect. : + Peau : cult. : + LCR : cult. : + Autopsie : disséminat. +	Cholécystectomie		Décès (2 mois)
181	1963 KNUDSON U.S.A.	F	51	B	Infiltrat pulm. excavé (adénopathies hilaires	P.o. : histol. : +	Lobevtomie Am.B : prol.	**Diabète**	?
		M	39	B	Torulome pulm. (adénopath. hilaires)	P.o. : histol. cult. +	Lobectomie Am.B. : +		?
		F	64	B	Torulome pulmonaire (Ex. systématique)	P.o. : lésions fibreuses anciennes.	Lobectomie		?
284	1964 SCHUMACHER U.S.A.	M	75	B	Méningite terminale	P.m.o : cult. + M.E. +		**Leucose**	Décès
85	1964 COLLOMB Afrique	M	20	N	M.E. avec quadriplégie	LCR : + Urine : + Autopsie : cerveau, poumons, rate, foie.	Am.B : 1 perf. choc irrévers.		Décès (18 jours)
240 bis	1964 OKUN U.S.A.	M	35	B	M.E. avec atteinte occulaire bilatérale	LCR : + Autopsie : M.E., poumons		**Hodgkin**	Décès
61	1964 BRUMPT Cambodge	M	39	A	M.E. (cachexie)	LCR : cult. : +	Am.B : tardif		Décès (1 mois)
323	1964 VIALA France	M	24	B	M.E.	LCR : cult. : +	Am.B : tardif	**Hodgkin**	Décès (1 mois)
		M	53	B	M.E. chronique Pneumonie terminale	LCR : +	Am.B : +	**Leucose**	Décès
313	1964 TAFURI Brésil	M	25	N	C. disséminée	P.m.o : dissémination massive		**Schistosomose** chronique	Décès (6 mois)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
24	1964 BARBEAU Canada	M	56	B	M.E. avec hypertension intra-crânienne Lésions cutanées Pulmonaire : Rechute 1 an après arrêt traitement	LCR : cult. : + Biopsie : histol. : + Expect. : cult. : +	Valve de Spitz Am.B + 2 mois Am.B : 2e cure	**Sarcoïdose**	Amélioration Etat stationn. 2 ans après diagnostic.
293	1964 SIEWERS U.S.A.	F	2	B	Infiltrats pulmonaires Adénopathies hilaires Hépato-splenommégalie Ulcère cutané	Biopsie ganglions : Cult. : + Histol. : +	Sulfadiazine 2 gr par jour pendant 2 ans		Bien (7 ans après)
		M	6	B	Broncho-pneumonie et Septicémie suraiguës	P.m. : histol. : + (poumons, ganglions)		**Leucose aiguë**	Décès
		M	10	B	Méningite, 2 ans après rechute méningite	LCR : cult. : +	Am.B : 1,45 gr		Bien (2 ans après)
		M	2	B	M.E.	LCR : +	Am.B : 0,43 gr (protéinurie)	**Anémie réfractaire au fer**	Bien
56	1964 BONNARD France	M	30	B	M.E.	LCR : +	Am.B mal toléré	**Hodgkin**	Décès (2 mois)
85	1964 COLLOMB Vietnam	M	2	A	M.E. Pyélo-néphrite	LCR : + Urines : +	Am.B tardif (choc)		Décès (18 jours)
24	1964 BARBEAU Canada	F	29	B	M.E.	LCR : cult. + Autopsie : disséminée	Am.B court	**Grossesse** (six mois)	Décès (2 mois)
337	1964 WILKINS U.S.A.	M	23	N	Hépatite Ganglions abdominaux	Liquide ascite : + Gglions : cult. : +		**Mésenchymome malin**	Bien (4 mois après amputation
		F	37	B	Osseuse (6 mois)	Biopsie : cult. : + histol. : +	?	**Candidose**	Bien (6 ans après)
		F	29	B	Osseuse (5 mois)	Biopsie : cult. : + histol. : +	?		Bien (5 ans après)
		M	39	B	Osseuse (11 mois)	Biopsie : cult. : +	?	**Sarcoïdose**	Bien (2 ans après)
		M	16	N	Hépato-spléno-gan.	Biopsie : cult. : +	H. Stilbamine		Bien (2 ans après)
190	1964 LAUMEN Allemagne	?	?	?	Pleurésie, ganglions Méningite	P.m. : dissémination		**Corticoïdes**	Décès Bien (5 mois après séquelles pulm.)
		M	43	B	Pulm. : infiltrats, nodules, ganglions +	Biopsie pulm. : histol. : +	Am.B : 1,99 g		

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
306	1964 **STYPULKOWSKI** Pologne	F	69	B	M.E.	LCR : + Autopsie : disséminée, M.E. : +		**Leucose**	Décès
274	1964 RUITER Pays-Bas	M	41	B	Ulcères cutanés fébriles extensifs	Pus : cult. : + Autopsie : atrophie des surrénales	Am.B : choc irréversible	**Psoriasis** corticoïdes (5 ans)	Décès (2 mois)
72	1965 CARDOSO Brésil	M	45	B	M.E.	LCR : cult. : +			Décès
		M	47	B	M.E. Pyélo-néphrite	LCR : cult. : + Uroculture : +		**Hodgkin** RX Thérapie	Décès
82	1965 COHEN U.S.A.	M	30	N	Pul. chronique (infiltrats, nodules)	Biopsie pulm. : histologie : +	Am.B : 2,05 gr		Bien (1 an après)
92	1965 CROTTY Australie	F	26	N	Méningite	LCR : culture : +		**Grossesse** 3 mois	Décès (3 mois)
		F	24	N	Méningite	LCR : +	Am.B : très court	**Grossesse** 6 mois	Décès (1 mois)
		F	29	N	Méningite	P.m.o : M.E., poumons		**Grossesse** (fin)	Acht et eft normaux Décès (1 mois)
		F	21	N	Méningite chronique	LCR : culture : +		**Grossesse**	Acht et eft normaux Décès (7 mois)
62	1965 BRUMPT Cambodge	F	37	A	M.E. (post-partum immédiat)	LCR : +	Am.B : court	**Grossesse**	Décès (2 mois)
		M	60	A	M.E.	LCR : culture : +			Décès (1 mois)
		F	22	A	M.E. Rénale	LCR : + Urines : +	Am.B : + (aném. grave)	**Tuberculose** **Grossesse** (4 mois) corticoïdes	Décès par choc transfusionnel
255 bis	1965 PORCKNOW U.S.A.	M	17	B	Hépatite Pulmonaire	Biopsie foie : + Expect. : +	Am.B» : + (anémie, hypokaliémie)		Bien (1 mois après)
240	1965 O CONNOR U.S.A.	M	66	B	Prostatite	P.o. : uroculture : +	Am.B : 2 cures	**Leucose**	Evolution ?
159	1965 HOUK U.S.A.	M	40	B	Pul. chronique non évolutive (10 ans)	Biopsie pulm. : cult. +			Bien

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
	HOUK (Suite)	M	34	B	Pul. chronique (10 ans)	Biopsie pulm. : cult. +			Bien (10 ans après)
		M	54	B	Nodules pul.	P.o. : cult. : +	Lobectomie		Bien (6 ans après)
		M	40	B	Infiltrat pul.	P.o. : cult. : +	Lobectomie		Bien (6 ans après)
		F	34	N	Pleurésie, nodule pul.	P.o. : cult. : +	Lobectomie		Bien
		M	38	B	Infiltrat pulmonaire	Expect. : cult. +			Bien (1 an après)
169	1965 JONES Anglais	M	31	B	Myocardite sévère	P.m.o : miliaire pulm., myocardite			Décès (10 mois)
231	1965 MORRIS U.S.A.	?	?	?	Osseuse (côte, vertèbre)	Pus : cult. +	Am.B : 0,82 g Résect. côte		Bien
153	1965 HARRIS U.S.A.	F	29	N	Cutanée Pulmonaire	Biop. cutanée : histol. + Expect. : cult. +	Am.B : 2,5 g (aném., hypokaliémie)	**Sarcoïdose**	Bien (6 mois après)
272	1965 ROWLAND U.S.A.	F	48	B	Méningite Rechute 2 ans après	LCR : cult. : +	Am.B : 0,81 g (Azotémie +)	**Thymome**	Décès (2 ans)
346	1965 ZAPPOLI Italie	F	43	B	M.E. chronique (cachexie)	LCR : cult. : +			Décès (5 mois)
		M	32	B	Tumeur cérébrale avec M.E.	LCR : + Pus : cult. : +	Exérèse : T. cérébrale nécrotique		Décès (1 mois)
71	1966 CAMPBELL U.S.A.	M	41	B	Infiltrats pul. (Ex. systématique)	Biopsie pulm. : cult. +	Am.B : 2,8 gr		Bien (22 mois après)
		M	38	B	Infiltrats pulmonaires	P.o. : histol. : +	Lobectomie Am.B : 1,9 gr		Bien (20 mois après)
		M	63	B	Infiltrat pul. (toux, hémoptysies)	Expect. : cult. +	Am.B : +		Bien (13 mois après)
		M	47	B	Infiltrats pulmonaires	Biopsie pulm. : cult. +	Acetylcystéine intra-bronchique	**Protéinose** alvéolaire	Bien
296	1966 SIXTOVA Tchèque	F	26	B	M.E.	LCR : +	Am.B : 1,5 gr		Bien
54	1966 BOCQUET France	M	31	B	M.E. aiguë puis dissémination	P.m.o : dissémin. massive		**Hodgkin hypo-gamma-globulinémie**	Décès

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
304	1966 STIRRET U.S.A.	M	31	A	Tumeur pulmonaire Méningite au début	Expect. : + LCR : +	Lobectomie Am.B : 1,6 g	**Grossesse** (5 mois)	Bien (2 ans après)
273	1966 RUBIAO Brésil	M	54	B	Tumeur prostatique Infiltrat pulmonaire	Liq. prost. : cult. : + histol. : +	Am.B : 2 cures Exérèse prost.		Bien (1 an après)
134	1966 FREYCON France	M	9	B	Méningite Cutanée depuis 1 ans; rechute M.E. 3 mois après arrêt du traitement	LCR : + Biopsie cutanée Autopsie M.E. +	Am.B : 2 g		Amélioration Décès
119	1966 DUVALL U.S.A.	M	21	B	Péricardite constructive (Péricardectomie)	Liquide ponctionné : culture : +	Am.B : 1,06 g	**Hodgkin**	Bien (10 mois après)
79	1966 CHOMICKI U.S.A.	M	61	B	Méningite	LCR : +	Am.B : 2,16 g Anémie, azotémie	**Tuberculose**	Bien (3 mois après arrêt traitement)
213	1967 MAC INTYRE U.S.A.	F	46	B	M.E. Rechute biologique Rechute clinique	LCR : cult. : + LCR : cult. : + LCR : cult. : —	Am.B : 2,2 g Am.B : 2,8 g Am.B : +		Bien 2 ans après 3 traitement
77	1967 CASTETS Afrique	F	20	N	M.E. (post-partum)	LCR : cult. : +	Am.B : 1,2 g	**Grossesse**	Bien 7 mois après arrêt traitement
1	1967 ABERFELD U.S.A.	M	28	B	M.E.	LCR : cult. : +	Am.B : + (Azotémie +)		Amélioration évolution ?
251	1967 POOPALASINGAM Malaisie	M	31	A	M.E.	LCR : cult. : +	Am.B : 2,12 g (Azotémie +)		Amédioration mais évolution ?
129	1967 FIGINI Argentin	M	20	B	M.E. chronique (syndrome pseudo-tumoral évoluant depuis 2 ans)	LCR. : +	Refus trait.		Evolution ?
192	1967 LEHRER U.S.A.	M	39	B	M.E. (syndrome pseudo-tumoral) Torulome pulmonaire	P.m. : M.E., poumons			Décès (1 mois)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
		M	42	N	M.E. avec hypertension intra-crânienne Infiltrat pulmonaire	LCR : cult. + Expect. : cult. : + Autopsie : M.E., poumbos	Am.B : très court (Omaya réservoir)		Décès
262	1967 REEVES U.S.A.	M	59	B	Osseuse (crâne) Pul. sans signes radiologiques (toux)	Histol. : + Expect. : cult. : +	Curetage os Am.B : 1,5 g		Bien (9,5 ans après)
264	1967 RENOIRTE Congo	F M	7 50	N N	Adénopathie isolée Osseuse : abcès omoplate, crâne, côtes Articulaire : genou Méningite infra-clinique	P.o. : cult. : + Pus : cult. : + Liq. synovial : cult. + LCR : culture : +	Exérèse Am.B : 2 g		Bien (1 an après) Bien
		F	7	N	M.E. chronique Tumeur pul., pleurésie	LCR : culture : + L. b. asp. : cult. : Autopsie : milliaire M. E. et pulmonaire	Am.B : 0,53 g		Décès (8 mois)
		F	9	N	M.E. (1 an) Infiltrats pulmonaires	LCR : cult. : +	Am.B : 1,5 g		Amélioration évolution ?
		M	7	N	M.E.	LCR : cult. : +	Am.B : 1,4 g		Bien mais séquelles oculaires
		F	12	N	M.E. grave	LCR : cult. : +	Am.B : 0,99 g Corticoïdes		Décès (8 mois)
172	1967 KARIKS Australie	F	30	N	Tumeur pulmonaire Tumeurs cérébrales multiples	P.m. Histol. : +			Décès (6 mois)
87	1967 COODLEY U.S.A.	F	29	B	Infiltrats pul. récents.	Expect. : cult. : +	Am.B : 2 g		Bien (séquelles pulmonaires)
44	1967 BERGMAN	F	64	B	M.E. Epanchement pleural	LCR : cult. + Autopsie : disséminée			Décès (2 mois)
	Suède	F	58	B	M.E. Pleuro-pulm.	LCR : cult. + Autopsie : disséminée		**Cirrhose (foie)**	Décès (1 mois)
222	1967 MICHALANY Brésil	M	46	B	Pyélonéphrite	P.o. : histol. + Urines : +,	Néphrectomie Am.B : 0,25 g (Azotémie)		Evolution ?
86	1967 COLMERS U.S.A.	M	55	B	Septicémie Endocardite	Hémoculture : +	Am.B : 2 g	**Diabète** Bright	Bien (1 an après traitement)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
220	1967 MARTIN France	M	58	B	M.E.	LCR : +	Am.B : 4,9 g		Bien (1 an après traitement)
		F	42	B	Granulome médullaire (paraplégie) Méningite	P.o. histol. : + LCR : + LCR : +	Exérèse Am.B : 1,5 g	**P.C.E.**	Bien (1 an après)
		M	21	N	M.E. Rechute	Autopsie : M.E. isolée	Am.B : 1,6 g Am.B : 2,3 g	**Cirrhose (foie)**	Décès (8 mois)
259	1967 RAO Inde	F	16	B	Abcès cerveau (2 mois) Adénopathies cervicales	Pus : + Biopsie : ganglions histologie +	Enucléation abcès du cerv.		Bien (1 an après)
269	1968 RISH U.S.A.	M	44	B	Torulome cérébral kystique (7 mois)	P.o. : histol. : + LCR : +	Exérèse Am.B : 8 semaines		Amélioration mais séquelles neurologiques
96	1968 DAVIDSON U.S.A.	M	26	B	Arachnoïdite localisée (de D 3 à D 7)	P.o. : histol. +	Exérèse Am.B : 0,89 g (anémie)		Bien, mais séquelles neurologiques
250	1968 PONTIFEX Canada	M	21	B	M.E.	LCR : +	Sulfamides		Décès (1,5 mois)
		M	24	B	M.E.	LCR : + Autopsie : M.E. + Poumons +	Am.B : +		Décès (15 jours)
		F	35	B	Méningite récente	LCR : +	Am.B : 3,56 g		Bien
		M	35	B	Méningite Rechute 3 semaines après 1re cure	LCR : +	Am.B : 2 g Am.B : 1,1 g		Bien (2 ans après)
		F	77	B	Méningite	LCR : +	Am.B : 1,5 g (Anémie +)		Bien (2 ans après)
158	1968 HILES U.S.A.	M	51	B	Oculaire bilatérale Méningite Rechute : fonte purulente œil gauche	LCR : + Vitrée + LCR : + P.o. : histol. +	Am.B : 2 g Am.B : 0,19 g Enucléat. OG Am.B : 0,50 g		Bien (2 ans après)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
167	1968 JESENSKA Tchèque	M	62	B	Granulome cutané chronique après blessure Septicémie 1 an après	Biopsie cutanée : Hémoculture +			Décès (1 an après blessure)
224	1968 MOENE France	M	30	B	M.E.	P.m.o M.E. isolée, hodgkin peu évolutif		**Hodgkin** (10 ans)	Décès (1 mois)
28	1968 BASCANDS Vietnam	M	19	A	Tumeur pulmonaire	P.o. : tumeur encapsulée : caséum : C. neoformans +	Exérèse Am.B : 0,56 g (hypokaliémie)		Bien
257	1968 RANDALL U.S.A.	M	56	B	Pyélonéphrite Méningite infra-clinique	Uroculture +	Am.B : 1 g	**P.C.E.** Corticoïdes)	Bien
		M	43	B	Méningite Pyélonéphrite Septicémie	LCR : cult. + LCR : cult. + Uroculture : + Hémoculture : + Autopsie : disséminée	Am.B : + tardif	**P.C.E.**	
		F	69	B	Pyélonéphrite	P.m.o : dissémination +		**Lymphome abdominal**	Décès
		M	39	B	M.E. Pyélonéphrite	LCR : cult. + Uroculture + Autopsie : M.E., reins, prostate		**P.C.E.** Corticoïdes	Décès (2 mois)
53	1968 BLUM U.S.A.	M	51	B	Tumeur pulmonaire	Expect. : cult. +	Am.B : 2 g (Azotémie +)		Bien (1 an après)
314	1968 TASSEL U.S.A.	F	69	B	Méningite non améliorée par Am.B, très améliorée par 5 FC	LCR : + LCR : —	Am.B : + 3,4 gr 5 FC : 2 à 9 gr par jour (50 jours)	**Lymphosarcome**	Décès (suite du lymphosarcome)
329	1968 WARR U.S.A.	M	72	B	Infiltrat pul.	Expect. : cult. +	Sans traitem.	**Bronchite chronique**	Bien 30 mois après image pul. normale
		M	20	B	Infiltrats pul. multiples (toux, fièvre)	Expect. : cult. +	Sans traitem.		Bien 1 an après
		M	46	B	Nodule pulm.	Expect. : cult. +	Sans traitem.		Bien 1 an après
		M	50	B	Infiltrats pul. et plérésie	Expect. : cult. +	Antib. (15 j.)		Bien 32 mois après
		F	81	B	Pleurésie	L. pleural : cult. +	Am.B : très court		Bien 1,5 ans après

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
329	WARR (Suite)	M	53	B	Bronchite, hémoptysies	Expect. : cult. +	Am.B : 1 gr	**Fibrose pulm. idiopathique**	Bien 6 mois après arrêt traitement
		M	42	B	Infiltrats pulmonaires	Expect. : cult. +	Am.B : 1 g	**Bronchite chronique**	Bien
		M	35	B	Infiltrat pulmonaire	Expect. : cult. +	Sans traitem.		2 mois après : résolution complète
		M	73	N	Infiltrats pul. récents (toux, fièvre)	Expect. : cult. +	Sans traitem.	**Bronchite chronique**	Bien 8 mois après
		M	65	B	Pneumonie	Expect. : cult. +	Am.B : 1,1 g	**Bronchite chronique, cancer primitif bronche**	Décès (1 mois)
		M	55	B	Infiltrats pul. (hémophysies)	Expect. : cult. +	Anti-bacill.	**Tuberculose**	Bien 15 mois après
		M	46	B	Infiltrat pulmonaire	Expect. : cult. +	Anti-bacill.	**Bronchite chronique, tuberculose**	Bien 3 ans après
		M	53	B	Infiltrat pulmonaire	Expect. : cult. + Biopsie pul. : histol. : +	Anti-bacill.	**Tuberculose**	Décès inopiné
		M	67	B	Carcinome pul. surinfecté par C. neoformans	Expect. : cult. +		**Cancer bronches**	Décès
		M	52	B	Pneumonie	Expect. : cult. +		**Carcinome pharynx**	Décès
		M	65	B	Masse pulm. (toux)	Expect. : cult. +		**Tuberculose**	Bien 4 mois après
		M	70	B	Infiltrats pulmonaires	Expect. : cult. +			
266	1968 RICHARDSON Australie	M	39	B	Torulome pulm. (ex-systématique) Abcès osseux (côte) examen systém.)	P.o. : histol. : +	Anti-bacill. Résect. segm pul. et côte		Bien 5 ans après
		M	27	B	Torulome pulm. (ex-systématique)	P.o. : histol. : +	Résect. segm. pulmonaire		Bien 8 ans après
		F	30	B	Masse pulmonaire Méningite	P.o. : histol. : + LCR : +	Lobectomie		Décès 1 mois après intervention
		F	67	B	Masse pulm. avec toux et fièvre Méningite	P.o. : histol. : + LCR : +	Lobectomie Am.B : 1 g		Bien 6 ans après
		M	26	B	Torulome pulm. (ex-systématique)	P.o. : histol. : +	Lobectomie Am.B : + 0,5 gr		Bien 3 ans après
		M	35	N	Méningite avec hypertension intra-crânienne Torulome pulmonaire	LCR : + P.o. : histol. : +	Am.B : + 3 gr Lobectomie		Décès 9 mois après intervention
		M	16	N	Méningite Torulome pul. avec hémoptysies	LCR : cult. : + P.o. : histol. : +	Am.B : + 3,5 gr Lobectomie	**Lèpre neuro-cutanée**	Bien 2 ans après

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
		M	64	B	Lésions cutanées Masse pulmonaire Méningite	Biopsie, cut. : histol. : + P.o. : histol. : + LCR : cult. : +	Am.B : + 2 gr Lobectomie		intervention Bien 1 an après intervention
		M	44	B	M.E. Torulome pulmonaire	LCR : cult. : + P.o. : histol. : +	Am.B : + 3 gr Lobectomie		Bien 2 ans après
		F	8	B	M.E. Torulome pulmonaire	LCR : cult. : + P.o. : histol. : + mais culture : —	Am.B : + 1,25 gr Lobect. 1 an après traitem. médical		intervention Bien 3 mois après
		M	13	B	M.E. Torulome pulmonaire	LCR : + P.o. : histol. : + culture : +	Am.B : + 2,75 gr Lobectomie		intervention Bien 3 mois après intervention
		M	38	N	Torulome pul. (examen systématiq.)	P.o. : histol. : +	Lobectomie	**Diabète**	Bien 4 mois après intervention
175	1968 KEALE Australie	M	56	B	M.E. chronique	Autopsie : M.E. isolée	Am.B : très court		Décès après 16 ans évolution
		M	19	B	Méningite	LCR : culture : +	Am.B : + 2,05 gr		Bien 6 mois après
		M	35	N	Tumeur cérébrale (troubles psychiatriques)	Autopsie : Torulomes cérébral et pulmonaire			Décès
		F	20	N	M.E.	LCR : culture : + Autopsie : M.E. : +	Am.B : + 1 gr		Décès (6 mois)
		M	49	B	M.E.	LCR : culture : + Autopsie : M.E. : +	Am.B : + 0,75 gr		Décès (6 mois)
		F	47	B	Pneumonie et septicémie	Hémocultures : + Autopsie : dissémination viscérale : +	Am.B : très court	**Hodgkin**	Décès (10 jours)
		F	34	B	M.E.	LCR : culture : +	Am.B : + 0.57 gr	**Hodgkin**	Décès (2 mois)
		M	18	N	M.E.	LCR : culture : +	Am.B : très court		Décès (6 mois)
		M	35	B	Torulome pul. (toux)	P.o. : histol. +	Lobectomie Am.B : + 1,42 gr		Bien 18 mois après intervention
		M	33	B	Torulome pul. (examen systématiq.)	P.o. : histol. +	Lobectomie		Bien 7 mois après intervention
		M	34	B	Torulome pul. (examen systématiq.)	P.o. : histol. +	Lobectomie Am.B : +		Bien 1 an après intervention
		F	54	B	Torulome pulmonaire	P.o. : histol. +	Lobectomie		Bien 18 mois après intervention

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
		M	56	B	Méningite	LCR : culture : +	Am.B : 1,6 g		Bien 18 mois après arrêt traitement
180	1969 KLOKKE Inde	F	50	B	Abcès osseux multiples Méningite Image pulmonaire	Biopsie : cult. + LCR : cult. +	Am.B : 2 g		Bien 1 mois après arrêt traitement
267	1969 RIDDELL Australie	F	67	B	Granulome cutané Image pul. d'hypo-ventilation : torulome itnra-bronchique M.E.	Biopsie : cult. + Expect. : cult. + LCR : cult. + Autops. : M.E. et poum.	Am.B : + très court (néphrotoxicité +)		Décès (3 mois)
243	1969 PERKINS U.S.A.	M	36	B	Torulome pulmonaire (examen systématique)	F.o. : histol. +	Lobectomie		Bien 15 ans après
		M	31	B	Torulome pulmonaire (examen systématique)	P.o. : cult. +	Pneumonectomie		Bien 14 ans après
		M	41	B	Torulome pulmonaire (examen systématique)	P.o. : cult. +	Lobectomie		Bien 6 ans après
		F	37	B	Torulome pulmonaire (examen systématique)	P.o. : cult. +	Lobectomie		Bien 1,5 an après
		M	33	A	Pleurésie, nodules pulmonaires	P.o. : histol. +	Lobectomie et décortication		Bien 5 ans après
		F	43	B	Torulome pulmonaire (fièvre, douleurs)	Biopsie pul. : histol. +	Am.B : 1 g		Bien 1 an après
		M	39	B	Miliaire bilatérale chronique	Biopsie pul. : histol. +	Am.B : 3 g		Décès (1 an)
		F	17	B	Infiltrats pulmonaires (fièvre, toux)	Biopsie pul. : histol. + Expect. : cult. —	Am.B : 3 g		Bien 4 ans après
		F	65	B	Infiltrats pulmonaires	P.o. : histol. +	Lobectomie		Décès (5 jours après intervention)
282	1969 SCADDING Angleterre	M	30	B	M.E.	LCR : cult. +	Am.B : 0,93 g	**Sarcoïdose** Corticoïdes **Staphylococcémie**	Décès (3 mois)
	1969 BORDERON France	M	30	B	C. disséminée sans méningite (cachexie)	Uroculture : + Coproculture : + Biopsie cutanée : + Gorge : +	Am.B : court	**Hodgkin** Corticoïdes	Décès (2 mois)
	1969 POISSON France	M	44	B	Méningite purulente	LCR : cult. + Autopsie : abcès du cerveau		**Diabète**	Décès (2 mois)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
		M	53	B	M.E. Lésions cutanées	LCR : cult. + Biopsie peau : histol. +	Am.B : court	**Leucose** Corticoïdes	Décès
308	1969 SWENSON U.S.A.	M	40	B	Pulmonaire	Expect. : cult. +	Am.B : + 2 cures avant et après transplantation	**Greffe rein** Corticoïdes	Bien
	1969 CAULET France	M	45	B	Masse pulmonaire	P.o. : histol. +	Lobectomie Am.B : 1,5 m.	**P.C.E., asthme** Corticoïdes	Bien 2 ans après
330	1969 WATKINS Angleterre	F	64	B	Méningite chronique depuis 6 mois	LCR : cult. +	Am.B : 3 gr (azotémie, hypokaliémie)		Bien 9 mois après traitement (ataxie résiduelle)
		M	24	N	Méningite	LCR : cult. +	Am.B : 0,35 gr (azotémie) 5 FC : 6 à 9 gr/jour pend. 43 jours		Bien 5 mois après arrêt 5 FC
241	1969 PENE Afrique	M	30	N	M.E. très améliorée Rechute 6 mois après	LCR : cult. + LCR : +	Am.B : + 3 g		Décès lors de la rechute.
297	1969 SOKOLOWSKI U.S.A.	F	32	N	Lésions cutanées Pleuro-pulmonaire Méningite Pyélonéphrite	Biops. cut. : histol. + Biopsie plèvre : culture LCR : cult. + Uroculture : +	Am.B : 5,24 g	**Sarcoïdose**	Bien 9 mois après traitement
212 bis	1969 Mac GILL Afrique	F	23	N	Masse pulmonaire (toux, fièvre) Méningite 2 mois après lobectomie	P.o. : histol. + LCR : cult. +	Lobectomie Am.B : 4,67 g 5 FC : 200 g/sem. pend. 7 semaines		Bien 1 mois après arrêt 5 FC (incontin.)
		F	12	N	Méningite (2 mois)	LCR : cult. +	Am.B : 0,56 5 FC : 2 gr/j. pend. 11 sem.		Bien 9 mois après arrêt traitement.
		F	22	N	Méningite avec atrophie optique	LCR : cult. +	Am.B : 0,47 gr	Grossesse (7,5 mois)	Acht prématuré, eft décédé (1 jour) Bien (mais cécité 3 mois après arr. trait.)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
57	1969 BOONE Pays-Bas	M	28	B	Méningite	LCR : cult. +	Am.B : 2,8 gr	**Sarcoïdose** Corticoïdes	Bien 1 an après arrêt traitement
91	1969 COWEN U.S.A.	M	24	N	Abcès osseux multiples Pneumonie Atteinte génitale	Biopsie : cult. +	Am.B : + 4 g		Bien 4 mois après arrêt traitement.
279	1969 SAROSI U.S.A.	M	63	?	Méningite		Am.B : 2,65 g		Bien 12 ans apr. mais séquelles neuro-psych.
		M	31	?	Méningite Lésions cutanées Atteinte hépatique		Am.B : 3,7 g		Bien 12 ans après
		F	31	?	Méningite		Am.B : 3,5 g		Bien 11 ans après
		M	60	?	Méningite		Am.B : 2,67 g		Bien 9 ans après
		M	54	?	Méningite		Am.B : 2,58 g		Bien 9 ans après
		M	32	?	Méningite		Am.B : 2,46 g		Bien 7 ans après
		M	47	?	Méningite (parésie)		Am.B : 0,61 g		Bien 7 ans après (légère parésie)
		F	27	?	Méningite		Am.B : 1,90 g		Bien 6 ans après mais aphasie
		F	28	?	Méningite		Am.B : 1,90 g	**Sarcoïdose**	Bien 5 ans après
		F	29	?	Méningite		Am.B : 0,86 g		Bien 5 ans après
		M	65	?	Méningite		Am.B : 2,16 g		Bien 3 ans après
		F	22	?			Am.B : 2 gr		Bien 2 ans après
		F	31	?	Méningite		Am.B : 2,5 gr		Bien 2 ans après
		M	38	?	Méningite				
					Méningite améliorée Rechute : C. disséminée 22 mois après méningite	Autopsie : dissémination +	Am.B : 1,6 gr Am.B : 0,04 gr	**Hodgkin S.P.A.** Corticoïdes	Décès (2 ans)
		M	64	?	Méningite améliorée Rechute méningite		Am.B : 2,77 gr Am.B : 3 gr		Décès (2 mois)
		M	59	?	Méningite, dissémination viscérale + Rechute M.E.		Am.B : 2,7 gr Am.B : 2,38 gr		Rémission 6 mois Décès
		M	52	?	Méningite guérie, mais 7 ans après..	LCR : cult. + LCR : direct +; cult. —	Am.B : 2,32 gr		Bien 10 ans après
		M	47	?	M.E.	LCR : cult. +	Am.B : 3,85 g		Bien 7 ans après
		M	63	?	M.E.		Am.B : 0,35 gr	**Diabète**	Décès début du trait.
		M	51	?	M.E.		Am.B : 0,78 gr		Décès
		F	56	?	M.E.		Am.B : 1,62 gr	**Sarcoïdose**	Décès

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
	SAROSI (Suite)	M	16	?	M.E.		Am.B : 4,92 gr	**Hypogammaglobulinémie**	Décès
		F	60	?	M.E.		Am.B : 1,06 gr		Décès
		M	56	?	M.E. aiguë		Am.B : 0,15 gr	**Leucose chron.**	Décès
		M	71	?	M.E.		Am.B : 0,49 gr	**Silicose**	Décès
		F	71	?	M.E.		Am.B : 0,17 gr	**Chorio-rétinite**	Décès
		F	49	?	M.E.		Am.B : 0,57 gr Splénectomie	Corticoïdes + **L. E. D. Purpura thrombo-cytopénique**	Décès p.o.
		M	64	?	Méningite guérie		Am.B : 1,67 gr	**Histoplasmose disséminée**	Décès par histoplasmose
		F	49	?	M.E. pulmonaire		Am.B : 2 gr		Bien mais séquelles oculaires
118	1969 DUTT Malaisie	M	30	A	Torulome pulmonaire	P.o. : cult. +	Lobectomie		Bien 1 an après
	1969 DAVEY Afrique	F	35	N	Abcès osseux (tibia)	P.o. : cult. +	Curetage chirurgical		Bien 1 an après
178	1969 KHODADOUST U.S.A.	F	36	N	C. disséminée avec méningite, septicémie	LCR : + Hémoculture : + Uroculture : +	Am.B : 1 gr	**L. E. D.** Corticoïdes	Décès (2 mois)
14	1970 ARONSON U.S.A	F	66	B	M.E.	P.m. : histol. +			Décès
		M	61	B	M.E. pul., rénale	P.m. : histol. +		**Leucose chron.**	Décès
		F	23	B	M.E. isolée	P.m. : histol. +		**Aspergilose**	
		F	68	N	M.E.	P.m. : histol. +		**Hodgkin**	Décès
		M	53	B	M.E.	P.m. : histol. +		**Diabète**	Décès
		M	47		M.E.	P.m. : histol. +		**Pancréatite chronique**	Décès
		M	40		M.E. pulmonaire	P.m. : histol. +			Décès
		F	43	?	M.E.	P.m. : histol. +			Décès
187	1970 KURC Pologne	F	65	B	M.E.	LCR : cult. +	Am.B : court	**Hodgkin**	Décès
		M	23	B	M.E.	P.m. : histol. +			Décès
211	1970 Mac DONALD Afrique	F	4	B	M.E. chronique (av. atrophie optiq.)	LCR : cult. +	Actidione		Décès (6 mois)
		M	4	B	Méningite récente	LCR : cult. +	Am.B : 6 semaines		Bien 3 ans après
		F	7	B	M.E. (3 mois)	LCR : cult. +	5 FC : 10 sem.		Bien 1 mois après arrêt 5 FC

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
186	1970 **KURNATOWSKA** Pologne	F	65	B	C. disséminée avec méningite, septicémie	LCR : cult. + Hémoculture : +	Nystatine		Décès
70	1970 CAMERON Australie	M	64	B	Méningite	LCR : +	Am.B : 2,4 gr		Bien 1,5 an après (séquelles oculaires)
		M	29	B	Méningite	LCR : cult. +	Am.B : 2 gr (azotémie)		
316	1970 TAYLOR U.S.A.	F	31	N	Infiltrats pulmonaires Méningite	Expect. : cult. + LCR : cult. +			Décès (3 semaines)
		M	40	B	Pulmonaire	Autopsie : M.E., poumons P.m.o : découverte autopsie			Décès
		F	33	B	Infiltrats pulmonaires (toux, hémoptysies)	P.o. : histol. +	Lobectomie		Bien 10 ans après
		F	63	B	Masse pulmonaire (toux, douleurs)	P.o. : cult. +	Lobectomie		Bien 4 ans après
		M	31	B	Infiltrat pulmonaire (douleurs depuis 3 ans)	L. b. asp. :+ P.o. : histol. : +	Lobectomie Am.B : +		Bien 6 ans après
		F	47	B	Nodule pulmonaire (asymptomatique)	P.o. : cult. +	Exérèse nodule		Bien 5 ans après
		F	65	B	Pulmonaire Méningite aiguë	LCR : cult. + Autopsie : M.E., poumons			Décès (1 semaine)
		F	30	B	Abcès osseux (fémur)	Pus : cult. +		**Sarcoïdose** Corticoïdes	Décès en insuffisance respiratoire
		M	46	B	Masse pul. excavée chronique	Expect. : +	Am.B +		Décès autre cause
		M	49	N	Infiltrats pul. bilatéraux excavés (PNO)	Biopsie pul. : histol. +	Am.B +		Bien 4 ans après
		M	40	N	Nodule pulmonaire	Découverte d'autopsie			Décès par insuffisance cardiaque
		F	31	B	Infiltrats pulmonaires excavés (toux, fièvre)	Biopsie pul. : histol. +	Am.B +		Bien 2 ans après
		F	25	N	Masse pulmonaire (toux) Méningite 6 semaines après intervent.	P.o. : cult. + L. b. asp. : +	Lobectomie Am.B +		Décès par tuberculose 3 ans après
		M	46	B	Masse pulmonaire (toux depuis 2 mois)	P.o. : cult. +	Lobectomie Am.B +		Bien 2 ans après
		F	24	N	Infiltrats pulmonaires Adénopathies hilaires (toux, fièvre) Méningite	Expect. : ? LCR : cult. +	Am.B +		Bien 18 mois après
256	1970 PROLI A Brésil	M	50	B	Torulome pulmonaire Méningite infra-clinique (2 mois)	Expect. : cult. + LCR : cult. +	Am.B : 3 semaines Lobectomie		Bien

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
114	1970 DROUHET France	F	80	B	Abcès osseux	Pus : cult. +	Am.B : 1,04 g	**P.C.E.**	Bien
		F	26	B	Pulmonaire Abcès osseux Lésions cutanées	Pus : cult. + Biopsie : histol. +	Am.B : 1,89 gr		Bien
		M	58	B	Pulmonaire Lésions cutanées Pyélonéphrite	Expect. : cult. + Biopsie peau : histol. + Uroculture : +	Am.B : 1,35 g 5 FC : +		Bien
		M	66	B	M.E.	LCR : +	Am.B. : court	**Tuberculose**	Décès
122	1970 EMILE France	M	34	B	M.E. Rechute (2 mois)	LCR : cult. +	Am.B : 1,9 gr	**Hodgkin**	Décès (7 mois)
		F	48	B	M.E. chronique Rechute après rémission de 2 ans	LCR : +	Am.B : +	**Lympho-sarcome**	Décès (3 ans)
341	1970 WILSON Irlande	F	40	B	Méningite, rémission Rechute	LCR : cult. +	Am.B : 1 g	**Sarcoïdose**	Bien 2 ans après la rechute
		M	53	B	Méningite	LCR : cult. +	Am.B : 1 perfusion	**Psoriasis, asthme** Corticoïdes	Décès
		M	77	B	Lésions cutanées C. disséminée			**Hodgkin**	Décès (20 jours)
80	1970 CHOY Hong-Kong	M	25	A	Méningite Nodule pulmonaire	LCR : + P.o. : histol. +	Am.B : + Lobectomie		Bien
47	1970 BERNI Italie	M	2	B	M.E. Lésions cutanées Abcès osseux	LCR : + Pus : cult. +	Am.B : 0,50 gr (Tolér. : +)		Bien 1,5 mois après arrêt traitement
60	1970 BRUKS Pologne	?	?	?	Méningite chronique	LCR : cult. +	Am.B : 2 gr		Bien 1 an après arrêt traitement
294	1970 SIGUIER France	M	56	B	M.E. Septicémie	LCR : cult. + Hémoculture : +	Am.B : court	**Diabète, cirrhose éthylique, carcinome rein**	Décès (1 mois)
162	1970 HURWICH U.S.A.	F	67	B	Lésion cutanée	Biopsie peau : histol. +	Am.B : pommade	**Diabète, Bright**	Bien 19 mois après

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
312	1970 TALERMAN U.S.A.	M	56	?	Pleuro-pulmonaire Méningite infra-clinique, ganglions	P.m. : cult. +; histol. +		**Diabète**	Décès (asystolie)
115	1970 DROUHET France	M	7	B	C. disséminée	Uroculture : + Biopsie peau : + Pus (os) : +	Am.B : 0,26 gr	**Hodgkin** Corticoïdes	Décès
		F	41	B	Nodule cutané Masse pulmonaire	Biopsie : histol. + P.o. : histol. +	5 FC : 2 mois Lobectomie		Bien
84	1971 COLLINS U.S.A.	F	25	B	M.E.	P.m.o : dissémination viscérale : +		**L.E.D.** Corticoïdes	Décès (10 jours)
161	1971 HUGHES U.S.A.	?	Eft.	?	M.E. Lésions cutanées	LCR : + Biopsie peau : + Moëlle sternale : +	5 FC	**Leucémie**	Bien quant à la Cryptococcose
		?	Eft.	?	M.E. Pyélonéphrite	LCR : + Uroculture : +	5 FC	**Leucémie**	Guérison de la Cryptococcose
127	1971 FASS U.S.A.	M	36	B	M.E. 3 rechutes en 3 ans Dernière rechute	LCR : cult. + LCR : +	Am.B : 3 cures; dose totale : 26 gr 5 FC : 27 mois soit 3 200 gr		Amélioration
		M	71	B	Méningite Rechute sous Am.B	LCR : cult. + LCR : cult + (résistance in vivo à la 5 FC)	Am.B : 2,66 gr inefficace 5 FC : 1200 gr		Amélioration clinique
		M	57	B	M.E. Pulmonaire	LCR : cult. + Expect. : cult. +	5 FC : 4 gr par jour pendant 3 sem.	**Diabète Bright**	Décès (3 semaines)
		M	45	B	M.E. Nodule pulmonaire	LCR : cult. + Expect. : +	5 FC : 4 gr par jour mais troubl. visuels puis 2 gr par jour		Bien 1 an après
271	1971 ROUJEAU France	F	87	B	Masse pul. avec adénopathies hilaires	P.m.o : atteinte pulmonaire et ganglions		**Diabète**	Décès/insuffisance respiratoire
		F	67	B	Septicémie	Hémoculture + Autopsie : leucose et C. disséminée		**Leucose chronique**	Décès (2,5 mois)

REF.	DATE et AUTEUR	SEXE	AGE	RACE	FORMES CLINIQUES	DIAGNOSTIC Résultats d'autopsie	Tt	MALADIES, états associés	EVOLUTION
90 bis	1972 COURREGES France	F	58	B	Septicémie Méningite infra-clinique Pulmonaire	Hémoculture : + LCR : cult. + Expect. + Autopsie : C. disséminée	Am.B : 0,04 gr 5 FC : 10 j.	**Leucose chronique, tuberculose** Corticoïdes	Décès
295	1972 SILBERFARD U.S.A.	F	28	B	Méningite (post-partum immédiat)	LCR : cult. +	Am.B : 1,96 gr	Fin de **Grossesse**	Bien 9 ans après
307	1972 SUNDERLAND U.S.A.	M	14	B	C. pulmonaire	L. b. asp. : cult. +	Am.B : 2 gr	**Protéinose alvéolaire**	Bien 3 ans après
239	1972 NOBLE U.S.A.	M	45	B	Ulcère cutané Méningite Infiltrat pulmonaire	Biopsie peau : + LCR : cult. +	Am.B : 0,32 gr (azotémie)	**Hodgkin, cancer du poumon**	Décès par métastase cérébrale 1 an après méningite.

IMP. TH. BOUQUET 32-AUCH